

ANIKA WOLF

Prospektiv-randomisierter Vergleich
zweier Nitrat-stimulierter
Kipptischuntersuchungsmethoden

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



edition wissenschaft
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Prospektiv-randomisierter Vergleich zweier
Nitrat-stimulierter
Kipptischuntersuchungsmethoden**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Anika Wolf

aus Wetzlar

Gießen 2016

Aus dem
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Abteilung für Kardiologie und Angiologie
des Universitätsklinikums Gießen-Marburg, Standort Gießen

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hamm

Gutachter: Prof. Dr. Thomas Neumann

Gutachter: Prof. Dr. Klaus-Dieter Schlüter

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2017

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
1.1 Arten und Ursachen von Synkopen.....	2
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Klinische Versorgung von Synkopenpatienten	4
1.3.1 Allgemeine Diagnostik	4
1.3.2 Praktische und ökonomische Aspekte	5
1.4 Die vasovagale Synkope.....	5
1.5 Pathophysiologie der vasovagalen Synkope	6
1.6 Die Kipptischuntersuchung	7
1.6.1 Ablauf der Untersuchung	7
1.6.2 Indikationen und Kontraindikationen.....	8
1.6.3 Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit v. Kipptischuntersuchungen .	9
1.7 Therapie der vasovagalen Synkope.....	10
1.8 Bisherige Studien zu verkürzten Kipptischprotokollen	11
2 Ziel der Untersuchung	12
3 Material und Methoden.....	13
3.1 Patientenauswahl.....	13
3.1.1 Indikationen zur Kipptischuntersuchung	13
3.2 Verwendete Materialien und Medikamente	14
3.3 Durchführung der Kipptischuntersuchungen	15
3.3.1 Vorbereitungen und Messungen im Liegen	15
3.3.2 Kipptischprotokoll 1 – verkürzte Version	16
3.3.3 Kipptischprotokoll 2 – derzeit führende Version	16
3.3.4 Endpunkt der Untersuchung	16
3.3.5 Nachbeobachtung	17
3.4 Statistik	18
4 Ergebnisse	19
4.1 Patientencharakteristika.....	19
4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung	19
4.1.2 Hämodynamische Parameter vor Untersuchungsbeginn	20
4.1.3 Synkopenbelastung und Prodromi.....	21
4.1.4 Vorerkrankungen und Dauermedikation	22
4.1.5 Zusammenfassung der Patientencharakteristika	24

4.2 Ergebnisse der Kipptischuntersuchungen	25
4.2.1 Endpunkte der Untersuchungen	25
4.2.2 Hämodynamische Reaktionsmuster der Synkopen.....	26
4.2.3 Zeitlicher Verlauf der Untersuchungen.....	30
4.2.4 Einflussfaktoren auf das Testergebnis	31
5 Diskussion.....	34
5.1 Auswahl der Patienten	34
5.2 Kipptischuntersuchung bei unklarer Synkope vs. klinisch diagnostizierter vasovagaler Synkope.....	35
5.3 Einfluss der passiven Stehphase auf das Testergebnis	36
5.4 Dauer der Untersuchung.....	39
5.5 Hämodynamische Profile der synkopierten Patienten	40
5.6 Einflussfaktoren auf das Testergebnis	43
5.6.1 Prodromi.....	43
5.6.2 Medikation	43
5.6.3 Rauchverhalten	45
5.7 Vor- und Nachteile beider Protokolle.....	45
5.8 Stärken und Limitationen der Studie	46
5.9 Schlussfolgerungen und Ausblick	47
6 Zusammenfassung	48
7 Summary.....	50
Abkürzungsverzeichnis.....	51
Abbildungsverzeichnis.....	52
Tabellenverzeichnis.....	53
Literaturverzeichnis	54
Publikationen.....	63
Erklärung zur Dissertation	64
Danksagung	65
Lebenslauf.....	66

1 EINLEITUNG

„Es war am 9. Februar 1825, als ich eilends gerufen wurde, um nach Monsieur Achard zu sehen. (...) Der Monsieur, er war etwa vierzig Jahre alt und von kräftiger Statur, hatte plötzlich das Bewusstsein verloren. Die Sinnesorgane hatten sich jeglicher Eindrücke verschlossen, die intellektuellen Abläufe waren außer Funktion. Keine Bewegung der Glieder oder des Gesichts, die Atmung spärlich und röchelnd. Der Puls an Carotis und Radialis sehr schwach, eher zu hastig als zu gemächlich, der Herzschlag ungleichmäßig und kraftlos, das Gesicht bleich. Der Kranke wird seit einer viertel Stunde von den allerhand Personen um ihn herum in einer sitzenden Haltung bewahrt. Ich widerstehe den eindringlichen Gesuchen, einen Aderlass zu verrichten, weil ich glaube, viel eher eine Synkope als eine Apoplexie zu erkennen. Ich lege den Kranken auf die Kacheln. Einen Moment später öffnen sich die Augen, die Atmung wird zügiger, das Gesicht nimmt Farbe an, Bewegungen setzen ein, die Stimme verschafft sich Gehör. Nach kaum drei Minuten ist der Vorfall beinahe in Vergessenheit geraten. Am Folgetag wird man feststellen, dass alle Organe vollkommen gesund scheinen und auch über die Vorgeschichte keine beachtenswerten Erkenntnisse zu vermerken sind.“

übersetzt nach „Recherches sur l'influence de la pesanteur sur le cours du sang“ [77] von Pierre A. Piorry, 1826

Als Synkope wird ein plötzlicher Bewusstseinsverlust bezeichnet, der durch eine transiente Minderdurchblutung des Gehirns verursacht wird. Die Bewusstlosigkeit ist von kurzer Dauer, vollständig reversibel und endet spontan. In der Regel tritt dabei ein Verlust des Muskeltonus auf [66].

Die häufigste und bekannteste Form ist die vasovagale Synkope, die in der vorliegenden Arbeit eine wichtige Rolle spielt und bereits 1826 von dem französischen Arzt Pierre A. Piorry eindrucksvoll beschrieben wurde. Piorry konnte immer wieder beobachten, dass ohnmächtige Patienten schnell wieder zu sich kamen, sobald sie auf den Boden gelegt wurden. Eine Reihe von Tierexperimenten brachte ihn schließlich zu der Überzeugung, dass nicht alle Synkopen, wie damals angenommen wurde, kardial

bedingt sind, sondern die Minderdurchblutung des Gehirns häufig dadurch entsteht, dass das Blut durch die Schwerkraft in die untere Körperhälfte verlagert wird [77].

Prodromale Beschwerden, die der Synkope oft vorausgehen und durch Symptome wie Blässe, Schwindel, Übelkeit, Schweißausbrüche, Schwächegefühle, Seh- oder Hörstörungen gekennzeichnet sind, bezeichnet man als Präsynkope.

Eine Unterbrechung des zerebralen Blutflusses für sechs bis acht Sekunden reicht aus, um einen vollständigen Bewusstseinsverlust zu verursachen [66]. Meistens dauert eine Synkope nicht länger als 20 Sekunden, selten auch bis zu wenigen Minuten [42,55]. Etwa 25% der Patienten verletzen sich während der Synkope [13].

1.1 ARTEN UND URSACHEN VON SYNKOPEN

Die zerebrale Minderdurchblutung bei einer Synkope kann verschiedene Ursachen haben. Synkopen werden deshalb nach ihrer Genese in verschiedene Formen eingeteilt. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Formen der Synkope

Neurokardiogene Reflexsynkope	<ul style="list-style-type: none">• Vasovagale Synkope durch emotionalen (Angst, Schmerz, Sehen von Blut) oder orthostatischen Stress• Karotissinus-Syndrom• Situationsbedingte Synkope (Husten, Erbrechen, Miktion, nach Belastung)
Orthostatische Synkope	<ul style="list-style-type: none">• Autonome Dysregulation, z.B. bei M. Parkinson, diabetischer Neuropathie• Volumenmangel, z.B. durch Hämorrhagie, Diarrhoe, M. Addison• Medikamenteninduziert
Kardiale Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none">• Sick-Sinus-Syndrom• AV-Überleitungsstörung• (Supra)ventrikuläre Tachykardien• Angeborene Syndrome (z.B. Brugada-Syndrom, Long-QT-Syndrom)• Medikamenteninduziert• Schrittmacherdysfunktion

Strukturelle Herz-/ Gefäßerkrankung

- Herzklappenfehler, v.a. Aortenstenose
- Obstruktive Kardiomyopathie
- Vorhofmyxom
- Akuter Myokardinfarkt
- Perikardtamponade

Zerebrovaskuläre Erkrankung

- Vaskuläre Steal-Syndrome (z.B. Subclavian-Steal-Syndrom)

Formen der Synkope nach *Seidl et al.* [90] und *Moya et al.* [66]

Von der Synkope abgegrenzt werden andere Formen des Bewusstseinsverlusts, die nicht durch eine zerebrale Minderdurchblutung bedingt sind. Dazu zählen zum Beispiel Epilepsie, metabolische Störungen wie Hypoglykämie und Hypoxie oder Intoxikationen. Auch Erkrankungen, die sich durch einen Verlust der posturalen Stabilität auszeichnen, ohne dabei mit einem Bewusstseinsverlust einherzugehen, werden nicht als Synkope klassifiziert. Dazu gehören beispielsweise Stürze, Kataplexie oder psychogene Pseudosynkopen [66].

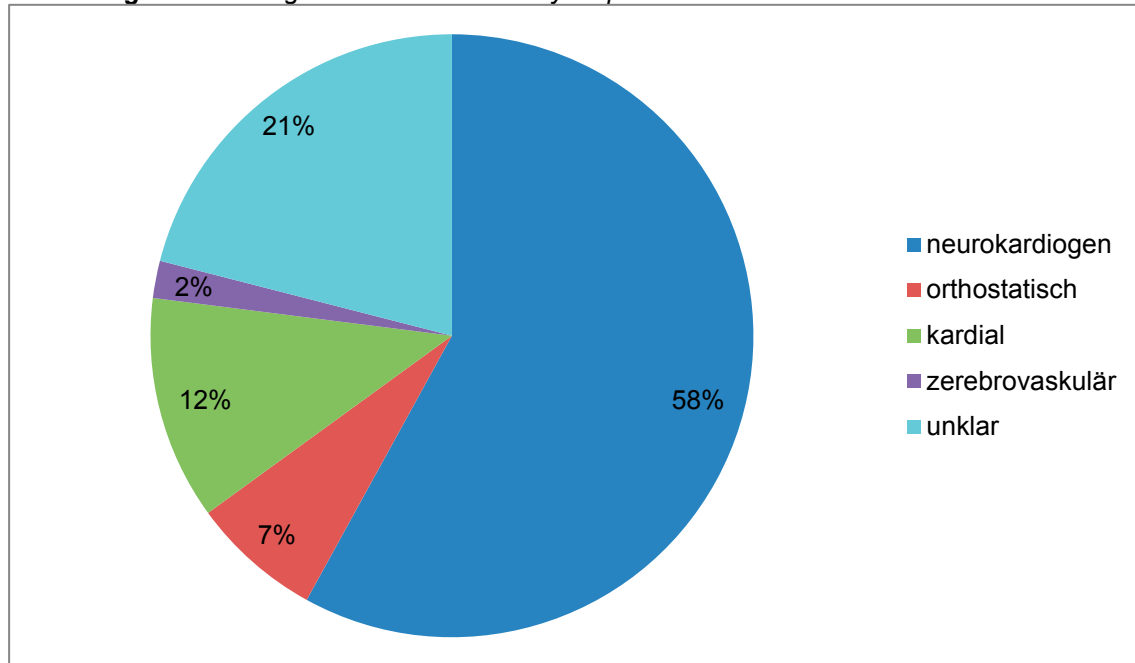
1.2 EPIDEMIOLOGIE

Die jährliche Inzidenz von Synkopen liegt bei etwa sechs Fällen pro 1000 Personen. Insgesamt erleben 32-39% aller Menschen mindestens eine Synkope in ihrem Leben. Das Auftreten der Erstereignisse ist durch eine zweigipflige Verteilung gekennzeichnet mit einem ersten Peak um das 15. Lebensjahr und einem deutlichen Anstieg bei über 70-jährigen Personen. Synkopen in einem Alter unter 10 Jahren sind sehr selten. Bis zu zwei Drittel der Patienten erleben mehr als eine Synkope [33,91,95].

Die Häufigkeit der verschiedenen Synkopenformen variiert je nach Studie [9,11,13,14]. Insgesamt zeigt sich aber, dass neurokardiogene Synkopen die häufigste Ursache darstellen, gefolgt von kardialen Synkopen. Bei etwa jedem fünften Patienten bleibt die Ursache auch nach Ausschöpfung aller diagnostischen Maßnahmen unklar. Zusätzlich ist ein Alterseffekt zu beobachten: Während bei jungen Patienten neurokardiogene Synkopen fast drei Viertel der Fälle ausmachen, sind es bei Patienten über 60 Jahren noch knapp die Hälfte, während bei ihnen die Prävalenz kardialer Synkopen stark zunimmt.

Eine genaue Verteilung der Synkopenformen zeigt Abbildung 1. Unter kardialen Ursachen werden Arrhythmien und strukturelle Herz- und Gefäßerkrankungen zusammengefasst.

Abbildung 1: Verteilung der verschiedenen Synkopenformen



Synkopen sind nicht nur ein sehr häufiges klinisches Problem, sondern auch ein Schwerwiegendes: Die empfundene Lebensqualität von Patienten mit häufig rezidivierenden Synkopen ist vergleichbar mit Patienten, die unter schweren chronischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz leiden [57].

1.3 KLINISCHE VERSORGUNG VON SYNKOPENPATIENTEN

1.3.1 ALLGEMEINE DIAGNOSTIK

Etwa 1 bis 1,5% der Patienten in Notfallaufnahmen stellen sich wegen einer Synkope vor [13,23,41]. Die initiale Diagnostik eines Patienten mit stattgehabter Synkope besteht in einer ausführlichen Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG und Blutdruckmessungen im Liegen und im Stehen. Gegebenenfalls kann bei entsprechendem Verdacht zusätzlich eine Echokardiographie, ein EKG-Monitoring, eine Karotissinus-Massage, eine Laboruntersuchung oder eine neurologische Evaluation durchgeführt werden. Die wichtigste Aufgabe der ersten Untersuchungsschritte ist es zu klären, ob definitionsgemäß eine Synkope vorliegt und ob eine Ursache dafür ausfindig zu machen ist. Dadurch sollen Patienten identifiziert werden, die ein hohes Risiko hinsichtlich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder plötzlichem Herztod aufweisen und eine schnelle Diagnostik und Behandlung erfordern [66,89]. Alarmierende Faktoren sind dabei z.B. eine Synkope während Anstrengung,

eine positive Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod, Brustschmerzen oder Palpitationen vor Auftreten der Synkope [66,73].

1.3.2 PRAKTISCHE UND ÖKONOMISCHE ASPEKTE

Bis zu 80% der Patienten, die mit einer Synkope in die Notaufnahme eingeliefert werden, werden stationär aufgenommen [41]. Das sind in Deutschland jedes Jahr etwa 160.000 Patienten [34].

Dadurch entstehen hohe Kosten: Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2005 zeigte jährliche Gesamtausgaben in den USA für die Diagnostik und Behandlung von Synkopen von 2,4 Milliarden US\$. Sie liegen damit ähnlich hoch wie die Kosten für die Diagnostik und Behandlung von Asthma, HIV oder COPD [97].

Studien in Notaufnahmen zeigen, dass die diagnostischen Schritte, die am ehesten zu einer Abklärung der Synkopenursache führen, Anamnese, körperliche Untersuchung, die Kipptischuntersuchung und die Implantation eines Eventrecorders sind. Mit diesen ist es etwa 5-mal wahrscheinlicher zu einer Diagnose zu gelangen als mit einem Langzeit-EKG, 50-mal wahrscheinlicher als mit einem Schädel-CT oder einer Laboruntersuchung. Trotzdem werden häufig aufwendige Schritte wie Schädel-CT, EEG oder Koronarangiographien durchgeführt, die selbst bei einem positiven Ergebnis das Auftreten der Synkope nicht ausreichend begründen können. Trotz geringer diagnostischer Ausbeute sind für solch aufwendige Untersuchungen jedoch häufig Krankenhausaufenthalte nötig, die allein 75% der Kosten in der Synkopendiagnostik verursachen. So kommt es zu einer hohen Nutzung von Ressourcen und unnötig anfallenden Kosten [9,28,41].

1.4 DIE VASOVAGALE SYNKOPE

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Diagnostik der vasovagalen Synkope (VVS). Etwa 75-80% der neurokardiogenen Synkopen entfallen auf die VVS [86]. Als häufigste Trigger, die eine VVS auslösen, werden langes Stehen, Hitze und mangelnde Nahrungsaufnahme angegeben [38]. Oft zeigen die Patienten typische prodromale Symptome vor Eintritt der Synkope. Die typische klinische Präsentation einer VVS wird durch die Schilderung von Pierre A. Piorry am Beginn dieser Einleitung sehr gut beschrieben. Lediglich die im Fallbeispiel beschriebene Dauer der Synkope von 15 Minuten ist ungewöhnlich lang; sie liegt in der Regel unter 20 Sekunden [55]. Bei einer typischen Anamnese mit klassischen Triggern und Prodromi und einem typischen klinischen Bild kann die Diagnose VVS bereits klinisch gestellt werden.

Besonders ältere Patienten weisen jedoch seltener klassische Symptome auf und zeigen zudem oft ein ähnliches Bild bei VVS und kardialen Synkopen [19]. Außerdem treten bei bis zu 40% der Patienten die Synkopen nicht nur im Stehen, sondern ebenfalls oder ausschließlich im Sitzen, teilweise sogar im Liegen auf [47]. Daher wird geschätzt, dass bei über 50% der Patienten durch Anamnese und körperliche Untersuchung allein die Diagnose VVS nicht gestellt werden kann [8].

1.5 PATHOPHYSIOLOGIE DER VASOVAGALEN SYNKOPE

Das autonome Nervensystem ist dafür zuständig, den systemischen arteriellen Blutdruck so zu regulieren, dass zu jedem Zeitpunkt und in jeder Körperposition eine konstante zerebrale Perfusion gewährleistet ist. Die Sensoren dieses Systems sind die arteriellen Barorezeptoren, die sich vor allem im Aortenbogen und im Sinus caroticus, aber auch in anderen großen Arterien befinden. Über die Spannung in der Gefäßwand registrieren sie den absoluten Blutdruck und Änderungen des Blutdrucks. Die Signale werden zum ZNS gesendet und resultieren in einer Anpassung von Herzfrequenz, Gefäßtonus und neuroendokrinen Mechanismen an die aktuelle physiologische oder pathophysiologische Situation [87].

Nimmt der Mensch eine stehende Position ein, werden innerhalb von zehn Sekunden etwa 0,5 bis 1 Liter Blut durch die Schwerkraft in die untere Körperhälfte verlagert. Zusätzlich kommt es in den abhängigen Körperpartien durch den hydrostatisch hohen intrakapillären Druck zu einer transkapillären Flüssigkeitsfiltration in das Interstitium, wodurch das intravasale Volumen abnimmt [94]. In diesem Moment muss das autonome Nervensystem die vagalen Einflüsse drosseln und den Sympathikus aktivieren. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, einer Vasokonstriktion und einer renalen Salz- und Wasserretention, um das Herzminutenvolumen und die Organversorgung aufrechterhalten zu können [87].

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zum Versagen dieser Regulation und zum Auftreten einer VVS führen, sind bisher nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch mehrere Lösungsansätze.

Die Nahinfrarotspektroskopie ist ein nichtinvasives Verfahren, das es ermöglicht, durch auf der Haut angebrachte Messfühler Veränderungen der regionalen Sauerstoffsättigung zu registrieren. Bei Synkopenpatienten konnte eine solche Untersuchung zeigen, dass es bei ihnen im Stehen zu einer paradoxen Vasodilatation im Splanchnikus-Gebiet kommt, die bei Gesunden nicht auftritt [81]. Zudem wurde beobachtet: Während es bei Orthostase allgemein zu einem Anstieg des

Plasmaspiegels von Noradrenalin kommt, zeigt sich bei Synkopenpatienten zusätzlich ein signifikanter Anstieg des Adrenalin-Plasmaspiegels. Deshalb wird vermutet, dass eine Synkope zumindest teilweise auch durch eine β_2 -adrenerg-vermittelte periphere Vasodilatation verursacht wird [100]. Zusätzlich wird angenommen, dass bei Synkopenpatienten eine funktionelle Beeinträchtigung der arteriellen Barorezeptoren vorliegt, sodass diese auf die geänderten hämodynamischen Gegebenheiten nicht adäquat reagieren können [54,87].

Durch diese Faktoren kommt es zu einem Blutpooling in der unteren Körperhälfte und der venöse Rückstrom zum Herzen verringert sich. Dadurch sinkt das Schlagvolumen des linken Ventrikels.

Das autonome Nervensystem reagiert zunächst adäquat, indem es die Kontraktionskraft des Herzens und die Herzfrequenz steigert. Durch die starken Kontraktionen gegen den nicht ausreichend gefüllten Ventrikel wird jedoch die Wandspannung erhöht und den Mechanorezeptoren in der Wand des linken Ventrikels eine Hypertonie suggeriert. Durch Impulse aus dem Hirnstamm erfolgt eine reflexartige Aktivierung der vagalen und eine Drosselung der sympathischen Aktivität. Es kommt zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und einer Bradykardie, die in einem Bewusstseinsverlust resultieren [44].

1.6 DIE KIPPTISCHUNTERSUCHUNG

Häufig bleibt nach der initialen Diagnostik die Ursache einer Synkope unklar. Wird als Ursache der unklaren Synkope eine vasovagale Genese in Betracht gezogen, erfolgt die weitere Abklärung durch eine Kipptischuntersuchung. Eine der ersten Publikationen zu Kipptischuntersuchungen bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese stammt von *Kenny et al.* [45] aus dem Jahr 1986. Sie legte den Grundstein für die heutige Kipptischdiagnostik. Um das Krankheitsbild der VVS direkt zu diagnostizieren und nicht nur als Ausschlussdiagnose zu etablieren, wird die Kipptischuntersuchung als Methode der ersten Wahl angesehen [105].

1.6.1 ABLAUF DER UNTERSUCHUNG

Die Kipptischuntersuchung soll eine Reproduktion der VVS unter kontrollierten Bedingungen in der Klinik ermöglichen [66]. Der Patient wird dazu auf einem kippbaren Tisch gelagert, Blutdruck und Herzfrequenz werden fortlaufend kontrolliert. Das Legen eines venösen Zugangs wird empfohlen, kann jedoch durch das Schmerzereignis bereits eine VVS provozieren [64]. Daher sollte anschließend eine Ruhephase von mindestens 20 Minuten eingelegt werden [90].

Ein Goldstandard für die Durchführung der Untersuchung existiert bisher nicht. Es werden verschiedene Protokolle angewandt, die sich hinsichtlich Kippwinkel, Dauer der passiven Stehphase (ohne medikamentöse Provokation), Dauer der aktiven Stehphase (nach medikamentöser Provokation) und Art der medikamentösen Provokation unterscheiden. Die medikamentöse Provokation dient dazu, bei disponierten Patienten schneller eine pathophysiologische Reaktion auszulösen. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) [66] und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [89] empfehlen folgendes Vorgehen: bei einem Kippwinkel von 60-70° steht der Patient zunächst 20 Minuten (passive Stehzeit). Anschließend werden 0,4mg Nitrospray sublingual (s.l.) verabreicht und die Untersuchung für weitere 15-20 Minuten (aktive Stehphase) fortgeführt.

Tritt während der Untersuchung eine VVS ein, lässt sich diese entsprechend der dabei auftretenden hämodynamischen Veränderungen in drei Typen einteilen. Bei der vasodepressorischen Form kommt es zu einem starken Blutdruckabfall. Der kardiainhibitorische Typ zeichnet sich durch einen Abfall der Herzfrequenz aus, der zu Bradykardie oder Asystolie führt. Beim Mischtyp treten Blutdruck- und Herzfrequenzabfall gemeinsam auf [98].

Aufgrund der hohen Spezifität wird eine positive Kipptischuntersuchung als diagnostisch beweisend angesehen [105]. Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung ist der Kipptischtest die Untersuchung mit der höchsten diagnostischen Ausbeute bei unerklärten Synkopen [98]. Im Rahmen der Untersuchung oder bereits im Vorfeld sollte bei Patienten, die über 40 Jahre alt sind, zusätzlich ein Karotis-Druck-Versuch durchgeführt werden, um einen hypersensitiven Karotissinus als Ursache der Synkope auszuschließen [90].

1.6.2 INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Nach aktueller ESC-Leitlinie [66] sind die Hauptindikationen zur Kipptischuntersuchung die Abklärung rezidivierender Synkopen (bei struktureller Herzerkrankung müssen kardiale Synkopenursachen vorher ausgeschlossen werden) sowie die Abklärung einer einzelnen Synkope, wenn diese in einer Risikosituation, beispielsweise in einer Umgebung mit hoher potenzieller oder eingetretener Verletzungsgefahr, auftrat. Die Kipptischuntersuchung ist ebenfalls indiziert, wenn es von klinischer Wichtigkeit ist, dem Patienten seine Anfälligkeit für vasovagale Synkopen zu demonstrieren. Weiterhin kann die Untersuchung eingesetzt werden zur Differenzierung zwischen VVS und Synkope als Folge einer orthostatischen Hypotonie, zur Differenzierung konvulsiver

Synkopen von Epilepsie, zur Abklärung rezidivierender unerklärter Stürze sowie zur Unterscheidung von VVS und psychogenen Pseudosynkopen.

Relative Kontraindikationen für die Durchführung einer Kipptischuntersuchung sind eine starke Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, eine kritische Mitralklappenstenose und schwere Stenosen der proximalen Koronararterien oder kritische zerebrovaskuläre Stenosen, bei denen eine verringerte Organperfusion die Gewebeversorgung gefährden könnte. Bei diesen Patienten sollte während der Untersuchung Dauer und Ausmaß der Hypotonie möglichst begrenzt werden [46]. Insgesamt tolerieren Patienten mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen den Test jedoch gut. Auch wenn es während der Untersuchung zu starker Hypotonie oder Bradykardie kommt, sind schwerwiegende Komplikationen sehr selten [36].

1.6.3 SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT UND REPRODUZIERBARKEIT VON KIPPTISCHUNTERSUCHUNGEN

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 von *Forleo et al.* [31], die 55 Studien mit 4361 Patienten und 1791 Kontrollen einschließt, zeigte, dass die Kipptischuntersuchung insgesamt in der Lage ist, gut zwischen symptomatischen Patienten („Sensitivität“) und asymptomatischen Kontrollen („Spezifität“) zu differenzieren.

Die Sensitivität der Untersuchung liegt je nach Protokoll bei nitratstimulierten Kipptischuntersuchungen zwischen 58 und 87%, die Spezifität zwischen 70 und 100% [61]. Im Durchschnitt haben die nitratstimulierten Protokolle eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 89% [31]. Dies entspricht derjenigen anderer in der kardiologischen Diagnostik etablierten Methoden wie beispielsweise dem Belastungs-EKG [35].

Die Reproduzierbarkeit positiver Kipptischuntersuchungen ist stark schwankend zwischen 31-92%, bei negativen Kipptischuntersuchungen liegt sie zwischen 94-100% [15–17,48]. Die schwankende Reproduzierbarkeit positiver Tests wird teilweise dadurch erklärt, dass auch spontane Synkopen zufällig und unvorhersehbar auftreten [15]. Außerdem wurde bei Patienten mit wiederholten diagnostischen Kipptischuntersuchungen eine deutliche Verbesserung der orthostatischen Toleranz festgestellt, sodass bereits die Untersuchung selbst eine therapeutische Intervention darstellt und ein regelmäßiges Kipptisch- oder Stehtraining auch zur Behandlung der VVS eingesetzt wird [84].

1.7 THERAPIE DER VASOVAGALEN SYNKOPE

Vasovagale Synkopen gehen mit einer benignen Prognose einher und weisen kein erhöhtes Sterberisiko auf. Schlaganfälle, Myokardinfarkte, Tod jeder Ursache, plötzlicher Herztod oder kardiovaskulär verursachter Tod treten bei Patienten mit VVS im Vergleich zu Patienten ohne Synkopen nicht vermehrt auf [88].

Als initiale Therapie ist daher die Aufklärung des Patienten über die Ursache und Benignität der VVS indiziert. Die bei vielen Patienten vorhandene Angst vor erneuten Synkopen kann als emotionaler Trigger deren Auftreten erleichtern. Wenn durch das Wissen über die Harmlosigkeit und Behandlungsmöglichkeit die Angst reduziert werden kann, kann dies die Rezidivgefahr verringern [24]. Selbst ohne spezifische Therapie haben bis zu 60% der Patienten nach der Untersuchung keine weitere Synkope mehr [93].

Weiterhin sollte ausreichend getrunken und auslösende Trigger wie langes Stehen nach Möglichkeit vermieden werden. Möglicherweise kann auch eine erhöhte Salzzufuhr oder das Tragen von Kompressionsstrümpfen helfen. Medikamentöse Behandlungsversuche zeigten bisher enttäuschende Ergebnisse; eine effektive Verbesserung gegenüber Placebos konnte für kein Medikament in einer größeren randomisierten Studie nachgewiesen werden [12,66,89].

Als sehr effektiv wird das Stehtraining angesehen, das anfangs 1-2-mal täglich, später noch mindestens 3-mal wöchentlich durchgeführt werden sollte. Die Patienten stellen sich dazu mit den Füßen etwa 30cm vor eine Wand und lehnen sich mit dem Körper gegen die Wand. Dies machen sie so lange, bis sie Prodromi verspüren, eine Synkope erleiden oder bis maximal 30-40 Minuten vorbei sind. Wird das Training regelmäßig durchgeführt, werden bis zu 100% der Patienten langfristig im Alltag synkopenfrei, ein großer Teil davon auch vollständig asymptomatisch. Auch wenn die Patienten nicht synkopenfrei werden, kann die Rezidivhäufigkeit durch das Training deutlich gesenkt werden [22,84,85].

Die Implantation eines Herzschrittmachers kann bei älteren Patienten mit nachgewiesener kardioinhibitorischer VVS erwogen werden, wenn wiederholte Synkopen auftreten oder die Patienten sich häufig verletzen [99].

Als risikofreie und effektive Therapie in der Akutsituation hat sich die Anwendung von „Counterpressure“-Manövern gezeigt. Sobald prodromale Symptome auftreten, soll der Patient die Beine überkreuzen und anspannen, die Hände ineinandergreifen und

auseinanderziehen und dabei normal weiter atmen. Durch eine sofortige Erhöhung des Blutdrucks kann eine Synkope so oft vermieden werden [103].

1.8 BISHERIGE STUDIEN ZU VERKÜRZTEN KIPPTISCHPROTOKOLLEN

Die Kipptischuntersuchung ist eine zentrale und etablierte Methode zur Diagnostik unklarer Synkopen. Eine der wichtigsten Limitationen in der klinischen Praxis ist jedoch ihre lange Dauer. Selbst mit medikamentöser Provokation dauert die Untersuchung bis zu einer Stunde. Daher wurde mehrfach untersucht, inwiefern sich eine Verkürzung der passiven Stehphase auf das Ergebnis auswirkt [6].

Hierbei erwies sich, primär auf retrospektiven Analysen basierend, eine passive Stehphase von 20 Minuten mit anschließender medikamentöser Provokation und weiteren 15 Minuten aktiver Stehphase als das sensitivste und spezifischste Verfahren und wird heute entsprechend den europäischen Leitlinien favorisiert [1,66].

Aerts und *Dendale* [2] publizierten im Jahr 2005 zum ersten Mal ein Protokoll, das vollständig auf die passive Stehphase verzichtete. Den Patienten wurde direkt nach dem Aufrichten in die 70°-Position Nitrospray verabreicht, die Stehphase dauerte 30 Minuten. Die Patienten mit positivem Testergebnis synkopierte im Schnitt nach 7 ± 6 Minuten bei einer Positivrate von 82% und einer Spezifität von 84%. Ein direkter prospektiv-randomisierter Vergleich zwischen dem in den Leitlinien empfohlenen konventionellen Protokoll und dem Protokoll ohne passive Stehphase in einem Patientenkollektiv mit Synkopen unklarer Genese fehlt jedoch bislang.

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Bisher existieren in der Literatur nur unzureichende Daten zur Wertigkeit der nitratstimulierten Kipptischuntersuchung ohne vorausgehende passive Stehzeit im Vergleich zur konventionellen Variante mit passiver Stehphase. Diese Fragestellung soll in der vorliegenden prospektiv-randomisierten Arbeit an einem im klinischen Alltag auftretenden Patientenkollektiv bei Patienten mit unklaren Synkopen näher untersucht werden.

Die Untersuchung gliedert sich hierbei in mehrere Bereiche. Das Hauptaugenmerk im Vergleich der Protokolle soll auf folgenden Punkten liegen:

- Vergleich der Häufigkeiten eines positiven Untersuchungsergebnisses
- Vergleich der Untersuchungsdauer bis zum Eintreten des Endpunkts Synkope oder Präsynkope

Zusätzlich sollen folgende Punkte betrachtet werden:

- Vergleich der hämodynamischen Typen vasovagaler Synkopen
- Altersspezifische Unterschiede
- Einfluss von Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme auf das Testergebnis

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTENAUSWAHL

Den Pool der möglichen Studienteilnehmer bildeten alle Patienten, die zur Abklärung unklarer Präsynkopen oder Synkopen einer Kipptischuntersuchung zugewiesen und in der Medizinischen Klinik I, Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Gießen, aufgenommen wurden. Berücksichtigt wurden alle ambulanten und stationären Patienten im Alter zwischen 15 und 90 Jahren, die entsprechend den internationalen Leitlinien [66] eine Indikation zur Durchführung einer Kipptischuntersuchung hatten. Somit war die Untersuchung für den Patienten notwendig und wurde unabhängig von der Teilnahme an dieser Studie durchgeführt. Es erfolgte eine standardisierte Aufklärung über die Kipptischuntersuchung. Zusätzlich wurden alle Patienten ausführlich über die Studie und die Verwendung ihrer Daten in pseudonymisierter Form informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Eine Genehmigung zur Studiendurchführung wurde von der Gießener Ethik-Kommission erteilt.

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die nicht einwilligungsfähig waren und somit einer Teilnahme nicht zustimmen konnten, sowie Patienten, die bereits ein regelmäßiges Kipptischtraining absolviert hatten. Auch Patienten mit Kontraindikationen gegen Nitrospray konnten nicht teilnehmen.

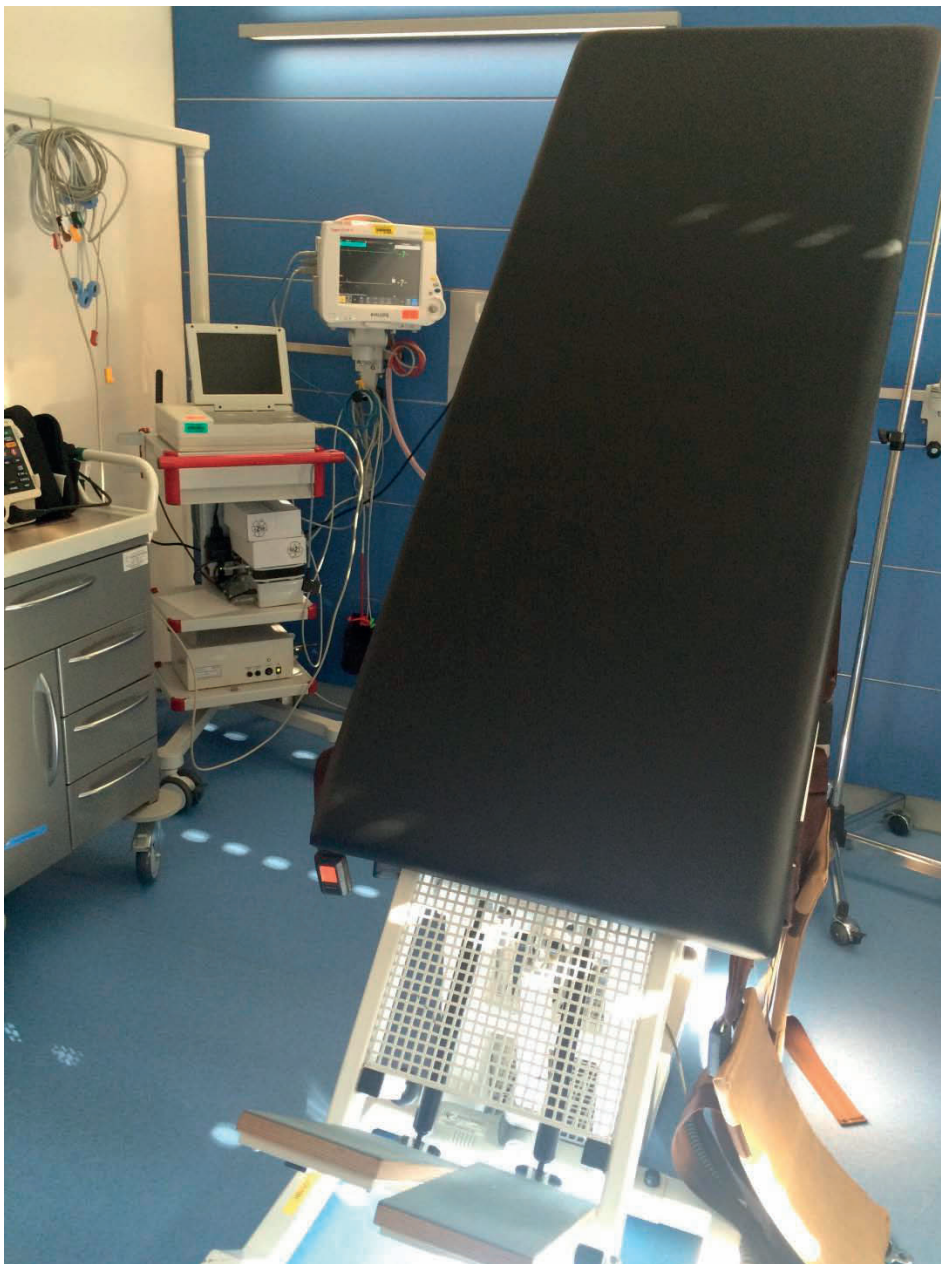
3.1.1 INDIKATIONEN ZUR KIPPTISCHUNTERSUCHUNG

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten wiesen nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2009 [66] eine medizinisch begründete Indikation zur Durchführung einer Kipptischuntersuchung auf. Fokussiert wurde in dieser Studie die Abklärung rezidivierender Präsynkopen oder Synkopen und die Abklärung einmaliger Synkopen in Risikosituationen mit hoher potentieller oder eingetretener Verletzungsgefahr. Eine eindeutige Ursache der Beschwerden konnte vorher durch anderweitige Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Eine strukturelle Herzerkrankung konnte als Ursache ausgeschlossen werden. Zu den im Vorfeld durchgeführten Untersuchungen zählten Anamnese, körperliche Untersuchung, Routinelabor, 12-Kanal-EKG in Ruhe sowie Blutdruckmessungen im Liegen und im Stehen. Gegebenenfalls wurde zusätzlich eine Echokardiographie, ein Langzeit-EKG, ein Belastungs-EKG, eine Langzeit-Blutdruckmessung, eine Koronarangiographie, ein Karotissinus-Druckversuch oder eine neurologische Vorstellung durchgeführt.

3.2 VERWENDETE MATERIALIEN UND MEDIKAMENTE

Bei dem verwendeten Kipptisch handelte es sich um ein Gerät der Firma „Beka Hospitec“ vom Typ „Vario-Line Kipptisch HV“. Dieser Kipptisch lässt sich elektrisch stufenlos in Positionen zwischen -15° Kopftieflage und senkrechten $+90^\circ$ einstellen. Die Fußplatten können individuell an den Patienten angepasst werden. Um im Fall einer Synkope Stürze und Verletzungen der Patienten zu vermeiden, sind Sicherungsgurte in Höhe des Abdomens und der Beine angebracht. Der Tisch lässt sich innerhalb von 25 Sekunden von einem 70° -Kippwinkel in die Horizontale fahren (Abbildung 2).

Abbildung 2: Kipptisch im Eingriffsraum der kardiologischen Tagesklinik der Universitätsklinik Gießen



Die Überwachung der Patienten erfolgte an einem „Philips-IntelliVue-MP30“-Monitor. Ein kontinuierliches 12-Kanal-EKG wurde mit dem Gerät „Cardiovit AT-10 plus“ der Firma Schiller aufgezeichnet. Bei der Blutdruckmanschette handelte es sich um das Produkt „Philips Traditional Multi-Patient Cuff“ für Erwachsene, als Sauerstoffsensor wurde ein „Covidien Nellcor Adult SpO₂-Sensor“ genutzt.

Alle Patienten erhielten einen venösen Zugang in der Ellenbeuge oder am Unterarm, um im Notfall erforderliche Medikamente schnell verabreichen zu können. Es handelte sich dabei um periphere Venenverweilkanülen vom Typ „Vasofix Safety“ der Firma B. Braun in einer Größe von 20G oder 18G.

In beiden verglichenen Protokollen wurde eine medikamentöse Provokation mittels Nitrospray durchgeführt. Bei dem hier verwendeten Produkt handelte es sich um „Nitrolingual akut® Spray“ des Herstellers G. Pohl-Boskamp mit dem Wirkstoff Glyceroltrinitrat.

Die Möglichkeit einer Notfallbehandlung oder Reanimation war durch Bereitstellung von Defibrillator, Beatmungsbeutel und –maske, Intubationsbesteck etc. jederzeit gegeben. Als Notfallmedikation wurden Atropin, Orciprenalin und Metoclopramid bereitgelegt.

3.3 DURCHFÜHRUNG DER KIPPTISCHUNTERSUCHUNGEN

3.3.1 VORBEREITUNGEN UND MESSUNGEN IM LIEGEN

Die Untersuchungen wurden im Eingriffsraum der kardiologischen Tagesklinik der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt. Sie fanden zwischen 9.00 und 15.00 Uhr statt. Der Untersuchungsraum war ruhig und angenehm temperiert. Angehörige des Patienten wurden während der Untersuchung aus dem Raum gebeten. Die Patienten hatten mindestens vier Stunden vor Durchführung der Kipptischuntersuchung nichts gegessen und mindestens eine Stunde nichts getrunken. Auf Getränke wie Kaffee, Tee, Cola und Alkohol sollte am Untersuchungstag ebenfalls verzichtet werden. Gegebenenfalls vorhandene Dauermedikation konnte der Patient am Untersuchungstag wie gewohnt einnehmen.

Nach der Zustimmung des Patienten zur Teilnahme an dieser Studie wurde zunächst eine Randomisierung des Patienten zu einem der beiden Studienprotokolle vorgenommen. Dazu wurde ein verschlossener Umschlag gezogen, der die Information über das durchzuführende Protokoll beinhaltete.

Bei allen Patienten wurde anschließend, falls nicht bereits vorhanden, ein venöser Zugang gelegt sowie EKG-Elektroden, Blutdruckmanschette und Sättigungssensor angebracht. Während der gesamten Untersuchung wurden alle zwei Minuten nicht-invasiv der systolische und diastolische Blutdruck erfasst. Beim Auftreten prodromaler Beschwerden des Patienten in der Stehphase wurden gegebenenfalls zusätzliche Messungen durchgeführt. Die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich überwacht. Ebenso fand eine kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Überwachung statt.

Beide Protokolle sahen bei neu gelegtem venösen Zugang zunächst eine Ruhephase von 20 Minuten in liegender Position vor, bei bereits vorhandenem Zugang eine Ruhephase von sechs Minuten. Anschließend wurden die Patienten mittels Gurten an Abdomen und Beinen auf dem Tisch gesichert und in einen Kippwinkel von 70° gebracht. Während der gesamten Untersuchung wurde so wenig wie möglich gesprochen, um jegliche Ablenkung zu vermeiden und das Untersuchungsergebnis nicht zu beeinflussen. Darüber wurde der Patient im Vorfeld informiert. Auftretende Beschwerden wie Schwindel oder Übelkeit konnte der Patient jedoch jederzeit äußern. Außerdem wurde der Patient gebeten, die Beine möglichst nicht zu bewegen.

3.3.2 KIPPTISCHPROTOKOLL 1 – VERKÜRZTE VERSION

Nach dem Aufrichten des Kipptisches in die 70°-Position erfolgte bei allen Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 100mmHg, gemessen nach einer Minute in 70°-Kipptischstellung, die Gabe von 0,4mg Nitrospray sublingual. Die Untersuchungszeit in der 70°-Position betrug 16 Minuten.

3.3.3 KIPPTISCHPROTOKOLL 2 – DERZEIT FÜHRENDE VERSION

Nach dem Aufrichten des Kipptisches in die 70°-Position erfolgte zunächst eine passive Stehzeit von 20 Minuten. Anschließend wurden bei einem systolischen Blutdruck über 100mmHg 0,4mg Nitrospray sublingual verabreicht. Die anschließende Stehzeit betrug nochmals 16 Minuten. Die gesamte Stehzeit lag bei 36 Minuten.

3.3.4 ENDPUNKT DER UNTERSUCHUNG

Die Stehphase der Kipptischuntersuchung wurde beendet, wenn die reguläre Endzeit der Stehphase erreicht wurde (nach 16 Minuten bei Protokoll 1, nach 36 Minuten bei Protokoll 2) oder wenn eine Synkope oder Präsynkope mit nicht tolerierbarer Hypotonie und/oder Bradykardie eintrat.

Bei Beendigung der Untersuchung nach der regulären Zeit, ohne Eintreten einer nicht tolerierbaren Hypotonie und/oder Bradykardie, wurde ein negativer Ausgang der

Kipptischuntersuchung registriert. Auch bei isoliertem Auftreten von Hypotonie und/oder Bradykardie ohne Symptome einer Synkope oder Präsynkope, sowie umgekehrt, prodromalen Beschwerden ohne Auftreten hämodynamisch relevanter Veränderungen, wurde ein negativer Ausgang der Kipptischuntersuchung vermerkt.

Bei Eintritt einer Synkope oder Präsynkope mit Symptomen, die dem Patienten von früheren Ereignissen bekannt waren, und gleichzeitigem Auftreten einer deutlichen Hypotonie und/oder Bradykardie wurde der Untersuchungsausgang als positiv eingeordnet. Mithilfe der während der Untersuchung durchgeführten Blutdruckmessungen und des kontinuierlich abgeleiteten 12-Kanal-EKGs konnten die hämodynamischen Veränderungen anschließend einem der drei Subtypen der vasovagalen Synkopen zugeordnet werden (in Anlehnung an *Del Rosso et al.* [20], *Moon et al.* [65] und *Nigro et al.* [68]):

- Die Zuordnung der Synkope zum vasodepressorischen Typ erfolgte, wenn zum Zeitpunkt der Synkope ein systolischer Blutdruckabfall um mindestens 60% des im Stehen gemessenen Maximalwerts oder auf unter 70mmHg stattfand. Die Herzfrequenz sollte dabei um höchstens 10% des Maximalwerts absinken.
- Als Synkope vom kardiainhibitorischen Typ wurde ein Abfall der Herzfrequenz um mindestens 30% des Maximalwerts oder auf unter 40/min für mindestens 10 Sekunden oder eine Asystolie über mindestens 3 Sekunden zum Zeitpunkt der Synkope eingeordnet, bei unveränderten Blutdruckwerten.
- Als Synkope vom Mischtyp wurde klassifiziert, wenn ein Blutdruckabfall und ein Abfall der Herzfrequenz gleichzeitig auftraten. Der systolische Blutdruck sollte dabei um mindestens 60% des Maximalwerts oder auf unter 70mmHg sinken, die Herzfrequenz auf unter 40/min.

Das Auftreten einer Präsynkope oder Synkope mit isoliertem Blutdruckabfall unmittelbar nach Erreichen der 70°-Position wurde als orthostatische Synkope klassifiziert und nicht als positives Ereignis im Sinne einer neurokardiogenen Synkope gewertet.

3.3.5 NACHBEOBACHTUNG

Nach Abschluss der Stehphase wurde der Tisch wieder in die horizontale Ausgangsposition gebracht. Bei synkopierten Patienten wurde, falls erforderlich, eine medikamentöse Kreislaufunterstützung durchgeführt oder eine Herzdruckmassage eingeleitet. Alle Patienten, unabhängig vom Ausgang der Untersuchung, wurden in Rückenlage und unter kontinuierlicher 12-Kanal-EKG-Überwachung, Herzfrequenz-

und Sauerstoffsättigungsmessung sowie zweiminütiger Blutdruckkontrolle für mindestens weitere fünf bis zehn Minuten überwacht. Es erfolgte eine Besprechung der durch die Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse und des weiteren therapeutischen Vorgehens. Der Patient wurde entlassen, wenn er sich wieder wohl fühlte und stabile Kreislaufparameter aufwies, frühestens jedoch eine Stunde nach Beendigung der Untersuchung.

3.4 STATISTIK

Die erhobenen Messwerte wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms „Microsoft Excel 2010“ zusammengefasst. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software „IBM SPSS Statistics Version 22“.

Die kompletten Untersuchungszeiten sowie der Eintritt der Untersuchungsendpunkte von Protokoll 1 und 2 werden deskriptiv dargestellt. Als Darstellungsmethode der Eintrittspunkte der Untersuchungsendpunkte wird ein Kaplan-Meier-Plot verwendet.

Unterschiede der beiden Patientengruppen bei Alter, Geschlecht, Blutdruckwerten, Herzfrequenz, Körpergewicht, linksventrikulärer Ejektionsfraktion sowie Prodromi, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Art der Synkope werden rein deskriptiv dargestellt. Für kontinuierlich verteilte Messwerte wurden deskriptivstatistische Maße wie Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Anhand einer Cox-Regressionsanalyse wurden unabhängige Prädiktoren für einen positiven Ausgang der Untersuchung ermittelt. Eingang als Prädiktoren fanden die oben genannten Variablen. Über die Größe der Einflüsse wird anhand von Koeffizienten, ihrer Odds Ratios sowie ihrer 95%-Konfidenzintervalle informiert.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz der a-priori-Unterschiede vor der Untersuchung erfolgte bei normalverteilten Parametern mittels T-Test, bei nichtnormalverteilten Parametern mittels Mann-Whitney-U-Test und bei nominalskalierten Daten anhand des Chi-Quadrattests. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen.

4 ERGEBNISSE

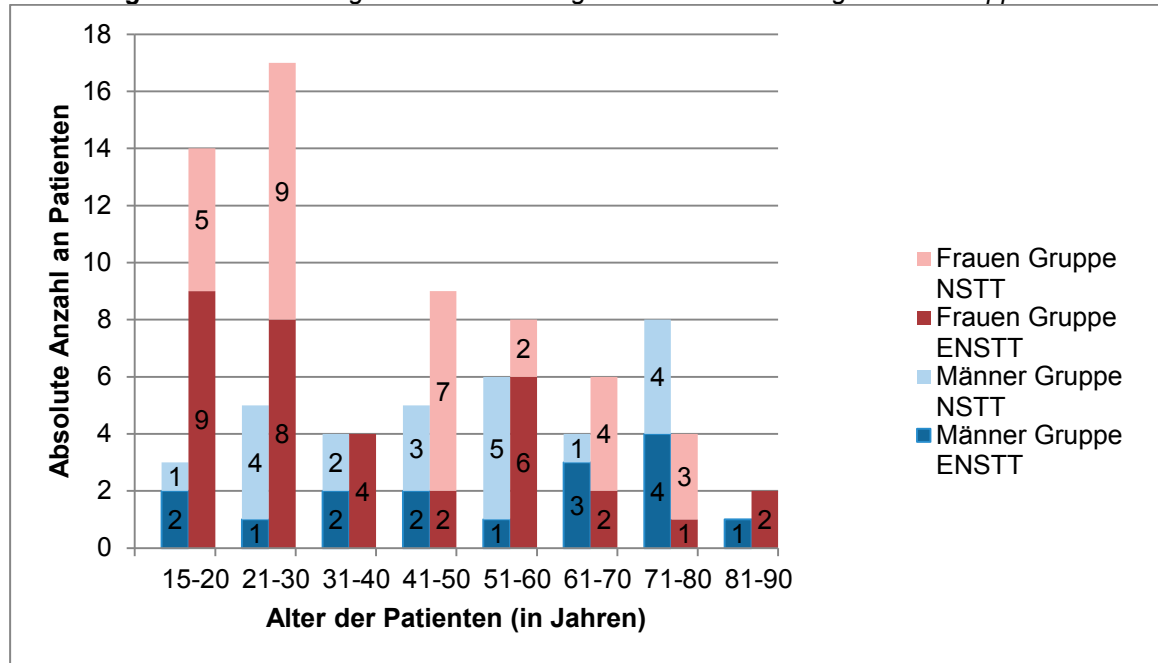
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

4.1.1 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG

Es wurden insgesamt 100 konsekutive Patienten in diese Studie eingeschlossen, die sich zwischen Februar 2014 und März 2015 einer Kipptischuntersuchung in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Gießen unterzogen. Mittels Briefumschlag-Randomisierung wurden 50 Patienten dem verkürzten Kipptischprotokoll zugeordnet, sie bilden die Gruppe ENSTT (early nitrate-stimulated tilt test). Weitere 50 Patienten wurden dem derzeit führenden langen Protokoll zugeordnet, sie bilden die Gruppe NSTT (nitrate-stimulated tilt test).

Insgesamt waren 64% des Gesamtkollektivs weiblich. Von den 50 Patienten in der Gruppe ENSTT waren 33 weiblich (66%) und 17 männlich (34%). In der Gruppe NSTT waren 31 weiblich (62%) und 19 männlich (38%). Bezüglich der Geschlechterverteilung gab es zwischen beiden Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,670$).

Das Durchschnittsalter der in diese Studie eingeschlossenen Patienten betrug 43 ± 20 Jahre. Die Frauen waren im Schnitt 39 ± 19 Jahre alt, die Männer 51 ± 19 Jahre. Die Patienten in der Gruppe ENSTT hatten ein durchschnittliches Alter von 43 ± 22 Jahren, die Patienten in der Gruppe NSTT waren im Schnitt 44 ± 20 Jahre alt ($p=0,788$). Die Altersverteilung der Patienten insgesamt und die Zuordnung nach Alter und Geschlecht zu beiden Gruppen zeigt Abbildung 3.

Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten insgesamt und Zuordnung zu den Gruppen

ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test

4.1.2 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER VOR UNTERSUCHUNGSBEGINN

Die Ausgangswerte der hämodynamischen Parameter wurden zwischen beiden Untersuchungsgruppen verglichen. Dazu wurden die Werte verwendet, die am Ende der Ruhephase, als letzte Messungen vor dem Kippen des Tisches erhoben wurden. Die Patienten in der Gruppe ENSTT hatten einen durchschnittlichen systolischen Blutdruckwert von $127 \pm 18 \text{ mmHg}$ und einen durchschnittlichen diastolischen Blutdruckwert von $71 \pm 10 \text{ mmHg}$. In der Gruppe NSTT lag der durchschnittliche systolische Blutdruckwert bei $123 \pm 17 \text{ mmHg}$ ($p=0,896$), der durchschnittliche diastolische Wert bei $72 \pm 4 \text{ mmHg}$ ($p=0,738$). Die durchschnittliche Herzfrequenz zu diesem Zeitpunkt lag in der Gruppe ENSTT bei $68 \pm 11/\text{min}$, in der Gruppe NSTT bei $69 \pm 12/\text{min}$ ($p=0,738$). Die hämodynamischen Parameter vor Beginn der Stehphase unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der hämodynamischen Parameter beider Untersuchungsgruppen vor Beginn der Stehphase

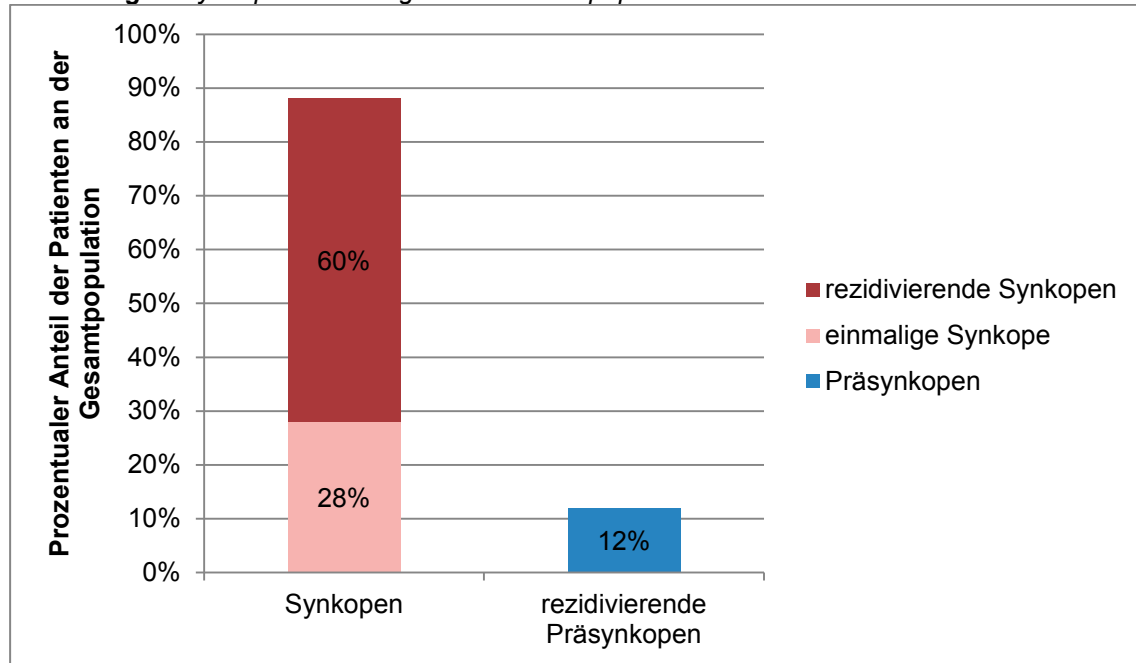
Parameter	Gruppe ENSTT	Gruppe NSTT	p-Wert
Systolischer Blutdruck in mmHg (MW± SD)	127±18	123±17	0,896
Diastolischer Blutdruck in mmHg (MW±SD)	71±10	72±14	0,738
Herzfrequenz in min⁻¹ (MW± SD)	68±11	69±12	0,738

ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test, mmHg= Millimeter Quecksilbersäule, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, min= Minute

Ein Vergleich der echokardiographisch ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) ergab bei Patienten der Gruppe ENSTT eine durchschnittliche LV-EF von 63±4%, bei Patienten der Gruppe NSTT 61±7% (p=1,0).

4.1.3 SYNKOPENBELASTUNG UND PRODROMI

Insgesamt hatten 88% des untersuchten Gesamtkollektivs eine oder mehrere Synkopen erlitten und weitere 12% rezidivierende Präsynkopen. Von den Patienten mit Synkopen hatten 67% (60% der Gesamtpopulation) mehr als eine Synkope in der Vorgeschichte (Abbildung 4). Bei 14% der Patienten des Gesamtkollektivs kam es mindestens einmal zu einer Verletzungsfolge im Rahmen der Synkope. Bei der Gruppenverteilung ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Synkopenbelastung: In der Gruppe ENSTT hatten 86% der Patienten Synkopen und 14% rezidivierende Präsynkopen erlitten. In der Gruppe NSTT lagen bei 91% der Patienten Synkopen und bei 9% rezidivierende Präsynkopen vor.

Abbildung 4: Synkopenbelastung in der Gesamtpopulation

Alle Patienten wurden außerdem hinsichtlich des Auftretens von Prodromi in Zusammenhang mit den bisher erlebten spontanen Synkopen befragt. Als Prodromi wurden Symptome wie Blässe, Schwindel, Schweißausbrüche, Hör- und Sehstörungen, Übelkeit oder epigastrisches Unwohlsein unmittelbar vor Auftreten der Synkope gewertet. Dabei gaben 44 (88%) der Patienten in der Gruppe ENSTT an, solche Prodromi bereits verspürt zu haben. In der Gruppe NSTT waren es 45 (90%). Bezüglich der prodromalen Ereignisse in der Vorgeschichte ergab sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=1,0$).

4.1.4 VORERKRANKUNGEN UND DAUERMEDIKATION

Es wurde überprüft, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen unterschieden. Betrachtet wurde dabei das Vorliegen von koronarer Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und Z.n. Apoplex oder Transitorischer Ischämischer Attacke (TIA). Bezüglich KHK ($p=0,773$), Herzinsuffizienz ($p=0,475$), arterieller Hypertonie ($p=0,208$), Diabetes mellitus ($p=0,523$) und Niereninsuffizienz ($p=1,0$) ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Hinsichtlich eines bereits stattgehabten Apoplex oder einer TIA zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Patientenverteilung: In der Gruppe ENSTT hatten anamnestisch 12% der Patienten ein solches Ereignis, während in der Gruppe NSTT keiner der Patienten hiervon betroffen war ($p=0,035$).

In der Gruppe ENSTT hatten 34 Patienten (68%) keine Vorerkrankungen, bei 16 Patienten (32%) waren Vorerkrankungen bekannt. In der Gruppe NSTT lagen bei 28 Patienten (56%) keine Vorerkrankungen vor, bei 22 Patienten (44%) waren Vorerkrankungen bekannt. Die Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen, Angabe der Patientenzahl in Prozent

Erkrankung	Gruppe ENSTT	Gruppe NSTT	p-Wert
Koronare Herzerkrankung	16	12	0,773
Herzinsuffizienz	0	4	0,475
Arterielle Hypertonie	28	42	0,206
Diabetes mellitus	14	8	0,523
Niereninsuffizienz	8	8	1,0
Z.n. Apoplex/TIA	12	0	0,035

ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test, Z.n.= Zustand nach, TIA= Transitorische ischämische Attacke

Weiterhin wurde die Dauermedikation der Patienten in beiden Gruppen miteinander verglichen. Untersucht wurde dabei die Einnahme von Betablockern (Antiarrhythmika Klasse II), Antiarrhythmika Klasse I oder III (z.B. Flecainid, Propafenon, Sotalol oder Amiodaron), ACE-Hemmern oder Angiotensin-1-Rezeptorblockern, Calcium-Antagonisten (Antiarrhythmika Klasse IV), Diuretika und Spironolacton sowie langwirksamen Nitraten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Medikation (Tabelle 4).

Insgesamt gab es in der Gruppe ENSTT 16 Patienten (32%), die eine Dauermedikation einnahmen. In der Gruppe NSTT nahmen 20 Patienten (40%) regelmäßig Medikamente ein.

Tabelle 4: Dauermedikation der Patienten beider Gruppen, Angabe der Patientenzahl in Prozent

Medikament	Gruppe ENSTT	Gruppe NSTT	p-Wert
Betablocker	18	22	0,802
Antiarrhythmika Klasse I oder III	4	0	0,475
ACE-Hemmer/AT1- Rezeptor-Blocker	26	32	0,659
Calcium-Antagonist	4	14	0,162
Diuretikum/ Spironolacton	16	24	0,453
Langwirksame Nitrate	4	0	0,475

ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test, ACE= Angiotensin Converting Enzyme, AT1= Angiotensin-1

Weiterhin wurde der Body-Mass-Index (BMI) beider Gruppen verglichen. Die Patienten in der Gruppe ENSTT hatten im Durchschnitt einen BMI von $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, die Patienten in der Gruppe NSTT $26 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,287$).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied fand sich im Rauchverhalten beider Gruppen. In der Gruppe ENSTT gaben 13 Patienten (26%) an, Raucher zu sein, in der Gruppe NSTT waren es 7 (14%), $p=0,211$.

4.1.5 ZUSAMMENFASSUNG DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Im Vergleich der Vorerkrankungen zwischen beiden Gruppen fanden sich signifikant häufiger Patienten mit einem stattgehabten Apoplex oder einer TIA in der Gruppe ENSTT ($p=0,035$). Keinen signifikanten Unterschied gab es hinsichtlich folgender Ausgangsmerkmale: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, hämodynamische Parameter vor Beginn der Stehphase, Synkopenbelastung und Auftreten von Prodromi, BMI, Anteil der Raucher, sonstige Vorerkrankungen und Dauermedikation.

4.2 ERGEBNISSE DER KIPPTISCHUNTERSUCHUNGEN

4.2.1 ENDPUNKTE DER UNTERSUCHUNGEN

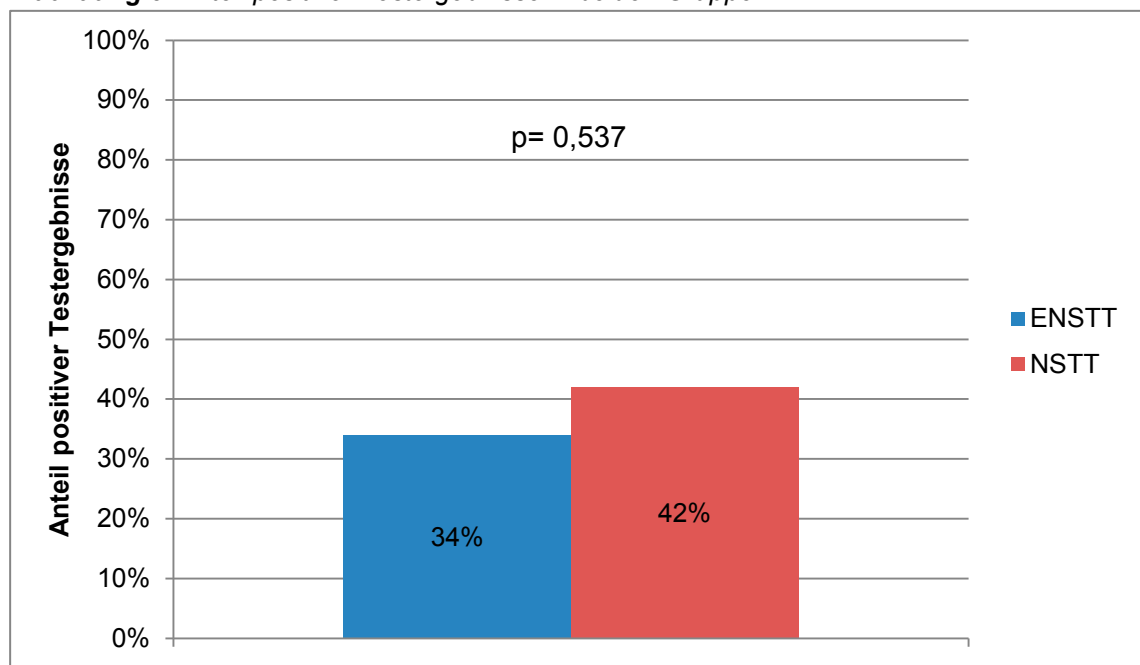
Insgesamt trat bei 38 der 100 untersuchten Patienten während der Stehphase der Kipptischuntersuchung eine Synkope oder Präsynkope mit nicht tolerierbarer Hypotonie und/oder Bradykardie auf. Bei Betrachtung der Gruppenverteilung ergab sich, dass in der Gruppe ENSTT 17 Patienten (34%) und in der Gruppe NSTT 21 Patienten (42%) ein positives Ergebnis hatten ($p=0,537$).

17 der 38 Patienten (45%) mit positivem Testergebnis waren männlich, 21 (55%) weiblich. Entsprechend ergab sich bei 47% der Männer und bei 33% der Frauen ein positives Testergebnis.

Insgesamt hatten 62 von 100 eingeschlossenen Patienten ein negatives Testergebnis. Eine Untersuchung wurde auf Wunsch des Patienten bei atypischen Beschwerden und unauffälliger Hämodynamik in Minute 16 (langes Protokoll) abgebrochen. Dieser Kipptisch wurde als negativ gewertet.

Die Positivrate beider Untersuchungsgruppen im Vergleich ist in Abbildung 5 nochmals verdeutlicht.

Abbildung 5: Anteil positiver Testergebnisse in beiden Gruppen



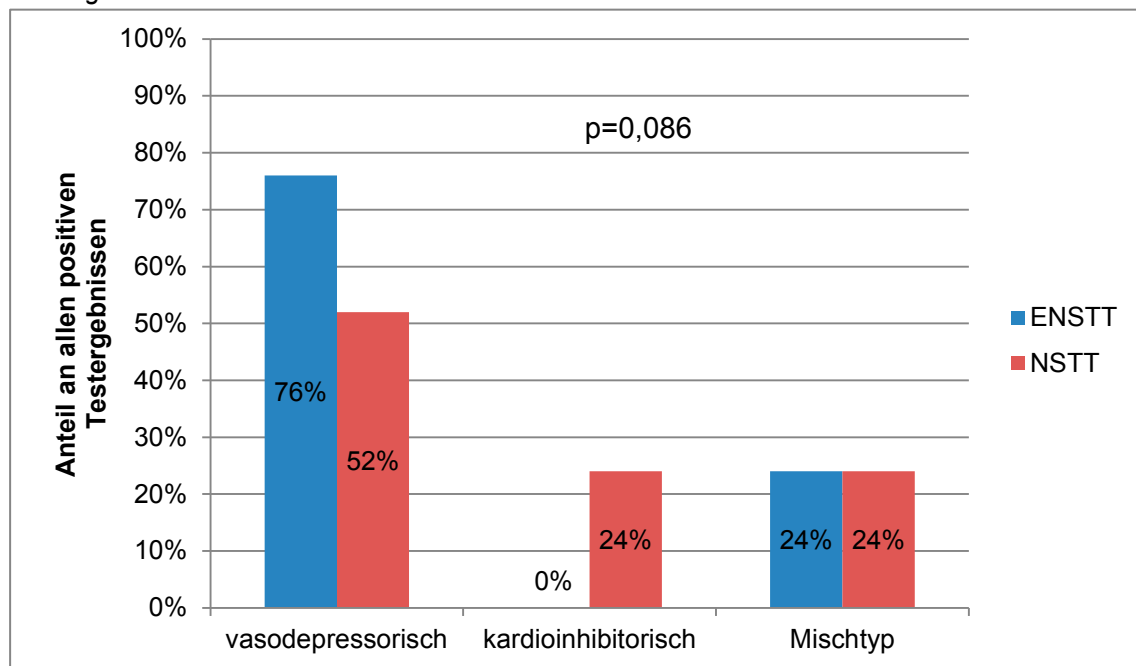
ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test

4.2.2 HÄMODYNAMISCHE REAKTIONSMUSTER DER SYNKOPEN

Die 17 positiven Testergebnisse aus der Gruppe ENSTT verteilen sich wie folgt: 13 der Patienten (76%) erlitten eine Synkope vom vasodepressorischen Typ. Kein Patient hatte eine Synkope vom kardiainhibitorischen Typ. Bei 4 Patienten (24%) wurde eine Synkope vom Mischtyp festgestellt.

Bei den 21 positiven Testergebnissen aus der Gruppe NSTT ergab sich folgende Verteilung: 11 Patienten (52%) hatten eine Synkope vom vasodepressorischen Typ, bei 5 Patienten (24%) ergab sich eine kardiainhibitorische Synkope und bei 5 Patienten (24%) eine Synkope vom Mischtyp. Hinsichtlich der eingetretenen hämodynamischen Reaktionsmuster konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden ($p=0,086$), was in Abbildung 6 nochmals veranschaulicht wird.

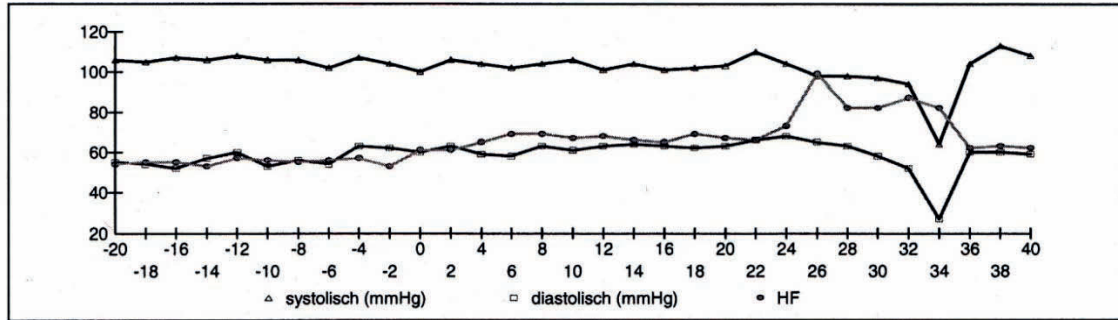
Abbildung 6: Anteil der verschiedenen hämodynamischen Reaktionsmuster an allen positiven Testergebnissen



ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test

Bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich zusammengefasst folgende Verteilung der hämodynamischen Muster: Insgesamt hatten 24 der 38 Patienten (63%) mit positivem Testergebnis, entsprechend 24% aller untersuchten Patienten, eine Synkope vom vasodepressorischen Typ. Zum Zeitpunkt der Synkope trat ein deutlicher Blutdruckabfall ohne relevante Änderung der Herzfrequenz auf. Ein Beispiel zeigt Abbildung 7.

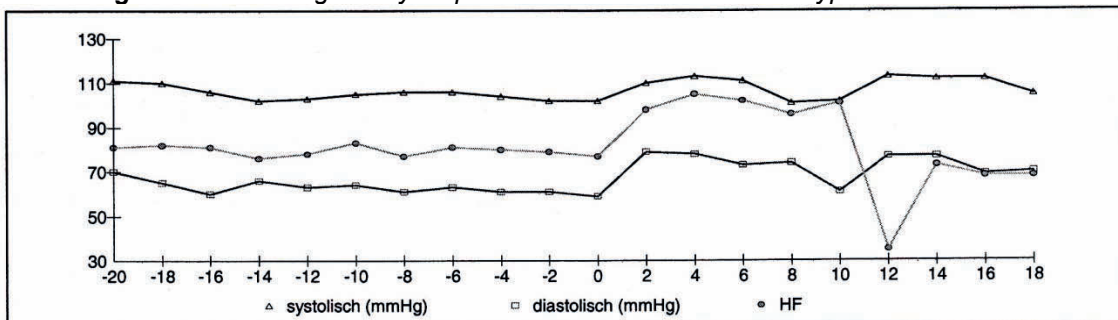
Abbildung 7: Neurokardiogene Synkope vom vasodepressorischen Typ



Langes Protokoll (NSTT) mit Eintritt einer Synkope vom vasodepressorischen Typ in Minute 34. Der Blutdruck betrug zu diesem Zeitpunkt 66/27mmHg, die Herzfrequenz lag bei 82/min. (Originalabbildung eines Studienpatienten)

Insgesamt 5 der 38 positiv getesteten Patienten (13%) bzw. 5% aller Patienten, hatten eine Synkope vom kardioinhibitorischen Typ, bei allen kam es dabei zu einer Asystolie. Alle Patienten mit kardioinhibitorischem Reaktionsmuster befanden sich in der Gruppe NSTT. Bei 4 der 5 Patienten trat die Synkope in der passiven Stehphase auf, bei einem Patienten nach Nitrogabe. Ein beispielhaftes hämodynamisches Profil zeigt Abbildung 8.

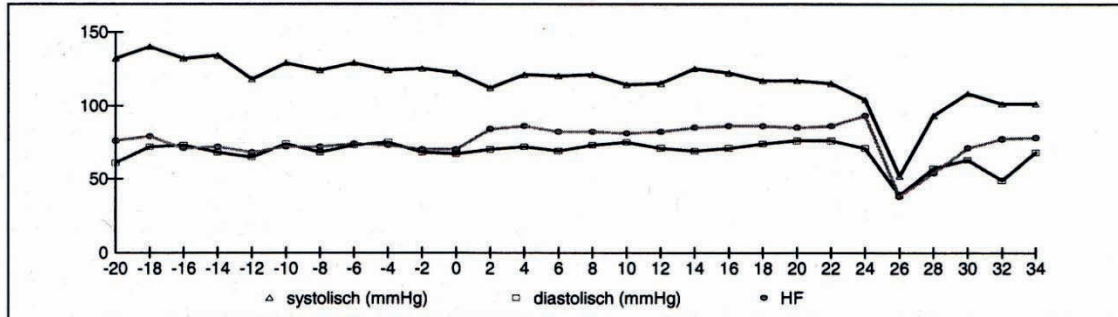
Abbildung 8: Neurokardiogene Synkope vom kardioinhibitorischen Typ



Langes Protokoll (NSTT) mit Eintritt einer Synkope vom kardioinhibitorischen Typ in Minute 12. Zum Zeitpunkt der Messung lag die Herzfrequenz bei 35/min, kurz darauf kam es zu einer Asystolie bei Sinusarrest. Der Blutdruck lag zum Messzeitpunkt bei 113/77mmHg. (Originalabbildung eines Studienpatienten)

Neun der 38 positiv getesteten Patienten (24%) und damit 9% aller Patienten hatten eine Synkope vom Mischtyp. Blutdruck und Herzfrequenz sanken gleichzeitig deutlich ab. Ein Beispiel zeigt Abbildung 9.

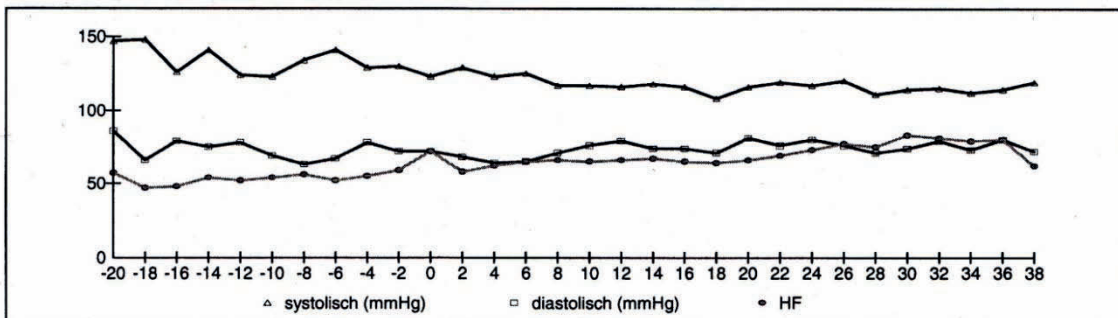
Abbildung 9: Neurokardiogene Synkope vom Mischtyp



Langes Protokoll (NSTT) mit Eintritt einer Synkope vom Mischtyp in Minute 26. Der Blutdruck lag zu diesem Zeitpunkt bei 52/39mmHg, die Herzfrequenz bei 38/min. (Originalabbildung eines Studienpatienten)

Bei insgesamt 62 Patienten der Gesamtpopulation lag ein negatives Testergebnis vor. Es ergaben sich im Verlauf der Untersuchung keine hämodynamischen Veränderungen im Sinne einer nicht tolerierbaren Hypotonie und/oder Bradykardie, die zum Eintritt einer Präsynkope oder Synkope führten. Ein beispielhafter Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz (hier bei einem langen Protokoll) ist in Abbildung 10 sichtbar.

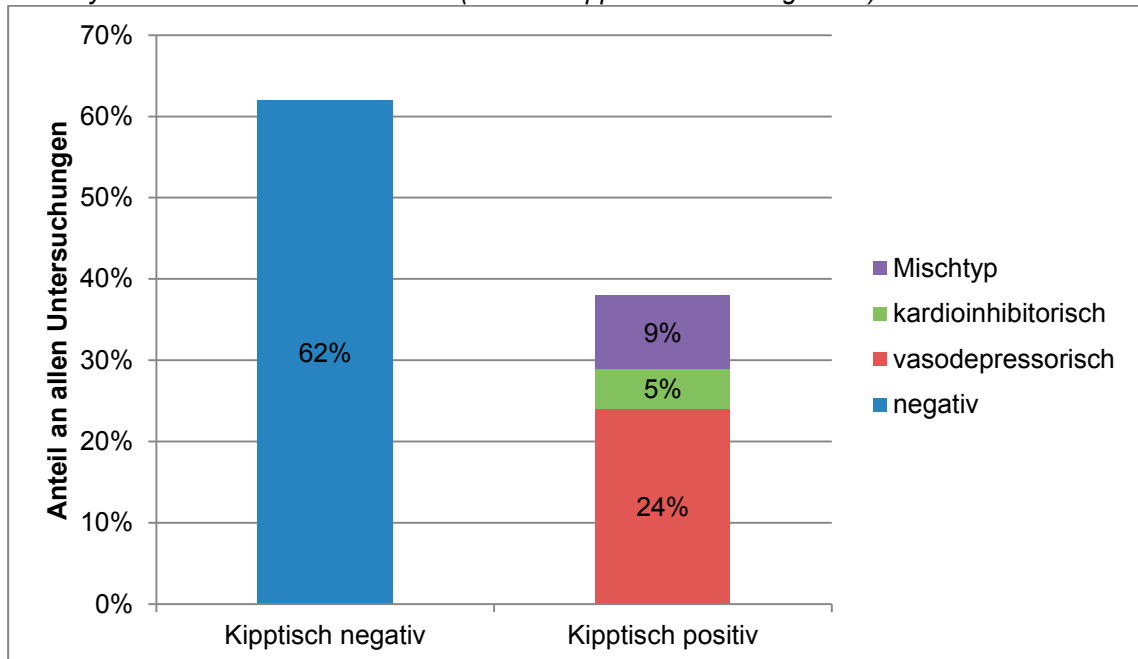
Abbildung 10: Unauffällige hämodynamische Parameter bei negativem Kipptischergebnis



Verlauf von Blutdruck und Herzfrequenz bei einem negativen Untersuchungsergebnis der Gruppe NSTT. Der Tisch wurde in Minute 0 gekippt, die Nitrogabe erfolgte in Minute 20. In Minute 36 wurde der Tisch zurückgekippt. Während der Untersuchung traten keine relevanten hämodynamischen Veränderungen auf. (Originalabbildung eines Studienpatienten)

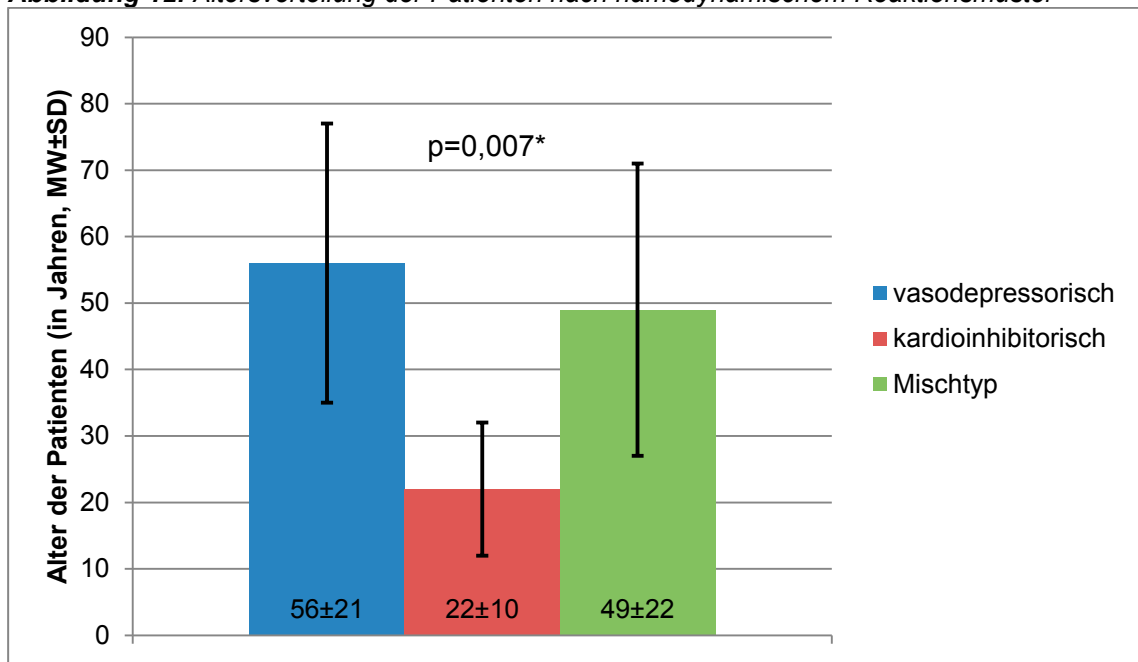
Die Gesamtverteilung der Testergebnisse ist in Abbildung 11 nochmals verdeutlicht.

Abbildung 11: Gesamtverteilung der Testergebnisse unter Berücksichtigung des hämodynamischen Reaktionsmusters (beide Gruppen zusammengefasst)



Bei Betrachtung der Altersverteilung der einzelnen hämodynamischen Reaktionsmuster zeigte sich, dass Patienten mit einer neurokardiogenen Synkope vom kardioinhibitorischen Typ signifikant jünger waren (im Mittel 22 ± 10 Jahre) als Patienten mit einem vasodepressorischen (56 ± 21 Jahre) oder gemischten Reaktionsmuster (49 ± 22 Jahre), $p=0,007$. Dies ist in Abbildung 12 veranschaulicht.

Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten nach hämodynamischem Reaktionsmuster



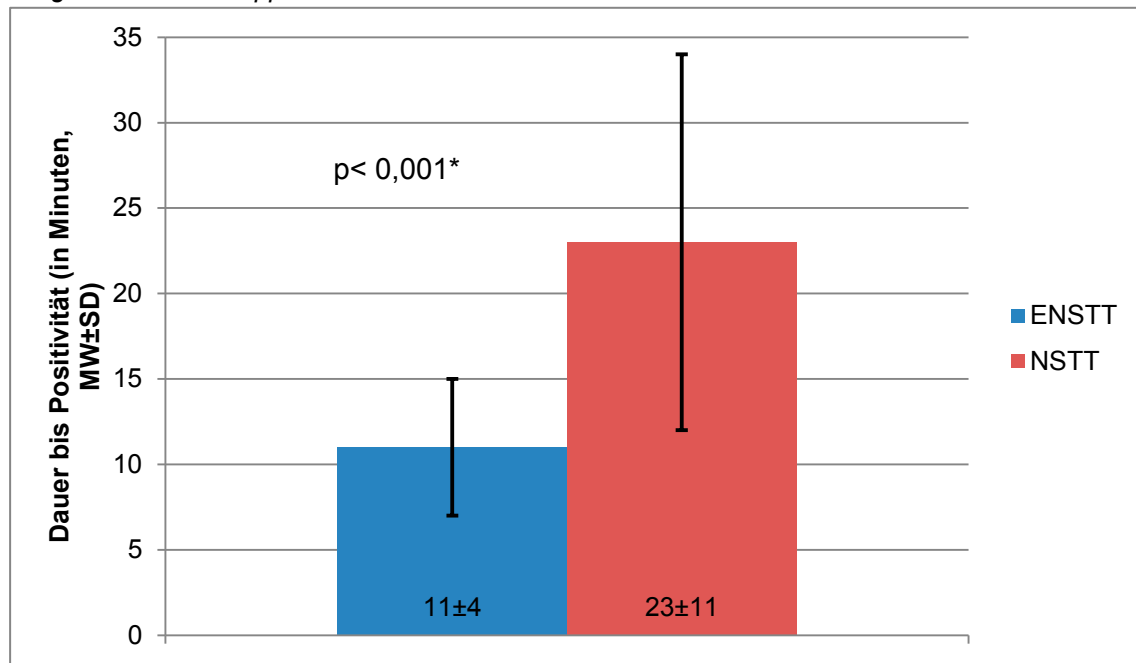
MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, *= $p<0,05$

4.2.3 ZEITLICHER VERLAUF DER UNTERSUCHUNGEN

Bei den Patienten mit positivem Testergebnis war die zeitliche Dauer bis zum Eintreten einer Synkope oder Präsynkope in der Gruppe ENSTT signifikant kürzer als in der Gruppe NSTT. In der Gruppe ENSTT lag die Dauer bis zum Erreichen eines positiven Testergebnisses im Durchschnitt bei 11 ± 4 Minuten. In der Gruppe NSTT waren es im Schnitt 23 ± 11 Minuten ($p < 0,001$). Bei der in unserer Studie ermittelten Positivrate von 38% ergibt sich somit bei Verwendung des kurzen Protokolls eine Zeitersparnis in der Stehphase von durchschnittlich 52% im Vergleich zum langen Protokoll.

Die dargestellten Daten sind in Abbildung 13 veranschaulicht.

Abbildung 13: Durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen eines positiven Testergebnisses im Vergleich beider Gruppen



ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, *= $p < 0,05$

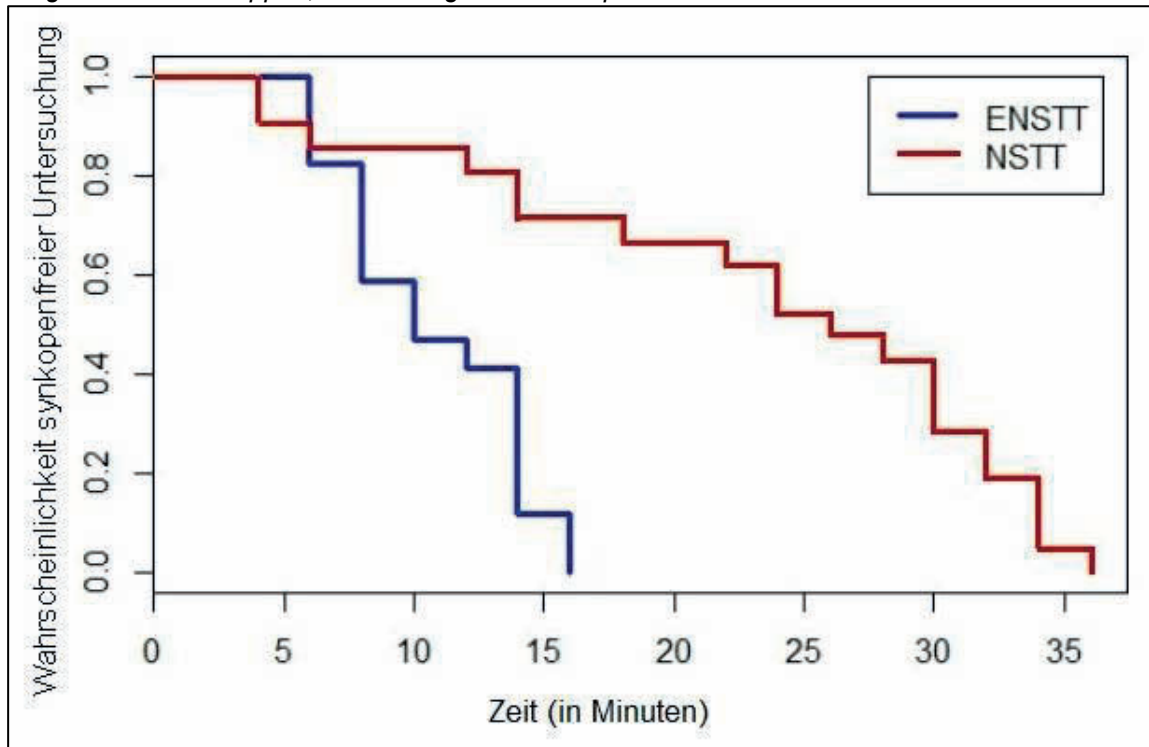
Von den 21 Patienten mit positivem Testergebnis in der Gruppe NSTT synkopierte 7 Patienten (33%) in der passiven Stehphase und 14 Patienten (67%) nach Nitrogabe.

Es zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe NSTT, die bereits in der passiven Stehphase synkopierte, jünger waren, als Patienten, die in der aktiven Phase synkopierte, ein signifikanter Unterschied ergab sich aber nicht (39 ± 22 vs. 53 ± 23 Jahre, $p = 0,203$).

Die detaillierte zeitliche Verteilung der positiven Testergebnisse zeigt Abbildung 14. Es wird deutlich, dass von den Patienten mit positivem Testergebnis in der Gruppe ENSTT 53% innerhalb der ersten zehn Minuten eine Synkope erlitten, 88% innerhalb

der ersten 14 Minuten. In der Gruppe NSTT synkopierte 33% der Patienten in der passiven Stehphase innerhalb der ersten 20 Minuten. Innerhalb der ersten 30 Minuten hatten 71% der positiv getesteten Patienten ihre Synkope erlitten, bis zu Minute 34 war sie bei 95% der positiv getesteten Patienten eingetreten. Patienten mit negativen Testergebnissen sind in der Abbildung nicht berücksichtigt.

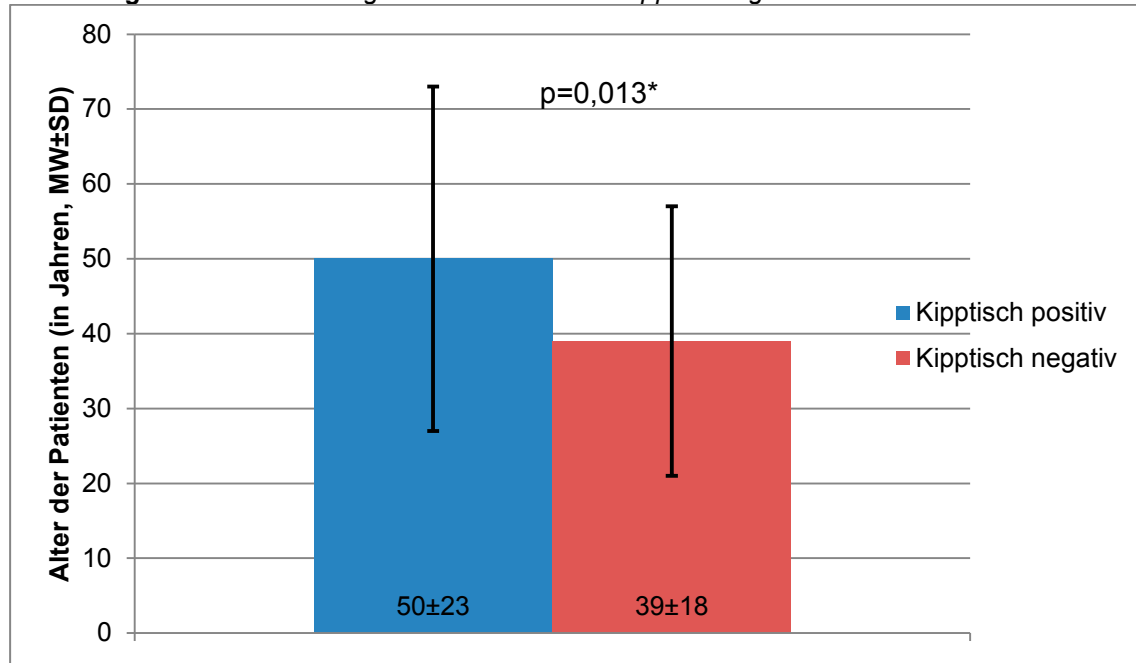
Abbildung 14: Zeitliche Verteilung bis zum Eintreten eines positiven Testergebnisses im Vergleich beider Gruppen, Zeit ab Beginn der Stehphase



ENSTT= early nitrate-stimulated tilt test, NSTT= nitrate-stimulated tilt test

4.2.4 EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS TESTERGEBNIS

Patienten mit einem positiven Testergebnis waren mit einem Durchschnittsalter von 50 ± 23 Jahren signifikant älter als Patienten mit einem negativen Ergebnis (Durchschnittsalter 39 ± 18 Jahre, $p=0,013$), was in Abbildung 15 nochmals veranschaulicht ist.

Abbildung 15: Altersverteilung der Patienten nach Kipptischergebnis

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, *= $p < 0,05$

Patienten, die einen ACE-Hemmer oder AT1-Blocker in der Dauermedikation hatten, hatten signifikant häufiger ein positives als ein negatives Kipptischergebnis ($p=0,003$). Alle anderen Dauermedikamente hatten keinen Einfluss auf das Testergebnis.

Obwohl sich beide Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit eines Apoplex bzw. einer TIA in den Grundcharakteristiken signifikant unterschieden (6 Patienten in Gruppe NSTT, 0 in Gruppe ENSTT), schien dies keinen Einfluss auf das Testergebnis zu haben (2 mit positivem und 4 mit negativem Testergebnis). Alle anderen Vorerkrankungen beeinflussten das Testergebnis ebenfalls nicht.

Die Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse ergab das Vorliegen von Prodromi als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines positiven Testergebnisses. Hierbei ergab sich eine Odds Ratio (OR) von 37,03 (95%-Konfidenzintervall 2,32 – 592,13; $p=0,011$). Patienten ohne Prodromi (50 ± 19 Jahre) waren älter als Patienten mit Prodromi (42 ± 20 Jahre), ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden ($p=0,266$).

Ein Einfluss der Synkopenbelastung auf das Testergebnis konnte nicht festgestellt werden.

Von den insgesamt 20 Patienten, die angaben, Raucher zu sein, hatten 18 (90%) ein negatives Testergebnis, 2 (10%) ein positives. Von den 80 Nichtrauchern hatten 44 (55%) ein negatives, 36 (45%) ein positives Testergebnis. Bei Rauchern liegt damit

häufiger ein negatives Testergebnis vor, ein signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Eine Analyse der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Ruhe vor Beginn der Stehphase, sowie Geschlecht, BMI oder die LV-EF der Patienten ließen keinen Einfluss auf das Testergebnis erkennen.

5 DISKUSSION

5.1 AUSWAHL DER PATIENTEN

Das ausgewählte Studienkollektiv spiegelt die durchschnittliche Patientengruppe wider, die einer Universitätsklinik zur Kipptischdiagnostik zugewiesen wird. Bezüglich Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurden keine Einschränkungen zur Studienteilnahme vorgenommen und auch die untersuchten Altersgruppen mit einer großen Spannbreite ausgewählt. Lediglich Patienten mit Kontraindikationen gegen Nitrospray wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da die Durchführung eines passiven Protokolls ohne medikamentöse Provokation die Ergebnisse verzerrt hätte. Durch dieses Studiendesign sollte eine Aussage bezüglich der Vergleichbarkeit beider Protokolle an einem realen, im klinischen Alltag auftauchenden Patientenkollektiv ermöglicht werden.

Der Vergleich demographischer Daten zwischen verschiedenen Studien ist schwierig, da sich eine große Spannbreite in der Art der Patientenrekrutierung und der Ein- und Ausschlusskriterien zeigt. Viele Studien über Kipptischuntersuchungen werden an hochselektierten und speziellen Patientengruppen durchgeführt. Patienten mit Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme werden häufig nicht zugelassen. Gerade bei älteren Patienten ergibt sich somit aber ein Unterschied des Studienkollektivs im Vergleich zum „realen“ Patientenkollektiv, sodass die „reale“ Menge der Diagnose VVS besonders in hohen Altersgruppen möglicherweise häufig falsch eingeschätzt wird [62]. Zudem werden in sehr vielen Studien Patienten untersucht, bei denen eine VVS bereits klinisch gesichert ist und keine unklare Synkope vorliegt.

Es gibt wenige Studien, die an einem unselektierten Patientengut mit unklarer Synkope durchgeführt wurden, wie es bei uns der Fall war und auch in den ESC-Leitlinien [66] empfohlen wird. Besonders Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen werden in den meisten Studien ausgeschlossen, mit der Begründung, dass in dieser Gruppe das Vorliegen einer kardialen Synkope wahrscheinlich ist [4]. Das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung gilt zwar als Prädiktor für das Vorliegen einer kardialen Synkope, durch die hohe Prävalenz struktureller Herzerkrankungen ist jedoch die Spezifität besonders bei Patienten über 65 Jahren niedrig. Bei fast der Hälfte der Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen kann trotzdem eine VVS als Ursache des Bewusstseinsverlusts ausgemacht werden [19]. Auch laut ESC-Leitlinien kann bei

Patienten mit organischer Herzerkrankung eine Kipptischuntersuchung durchgeführt werden, wenn die Erkrankung als kardiale Ursache der Beschwerden ausgeschlossen wurde [66].

Es gibt daher nur wenige Studien, deren Patientenkollektiv mit unserem vergleichbar ist. Unsere Patienten waren durchschnittlich 43 ± 20 Jahre alt, 66% der Teilnehmer waren weiblich, 38% der Patienten hatten mindestens eine Vorerkrankung und 36% der Patienten nahmen kardiovaskuläre Medikamente ein. Eine der wenigen Studien, die ein unselektiertes Patientengut ähnlich unserem einschloss, fand sich bei *Parry et al.* [72], die zudem auch eine verkürzte Version der Untersuchung durchführten. Dort hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 58 ± 19 Jahren, 60% waren weiblich, 35% nahmen Medikamente ein. Insgesamt ist das Patientenkollektiv bei *Parry et al.* mit unserem vergleichbar. Der Anteil der weiblichen Patienten war bei uns fast doppelt so hoch wie der der Männlichen. Dies spiegelt insofern die typische Gruppe von Synkopenpatienten wider, als dass die kumulative Lebenszeitinzidenz von Synkopen bei Frauen ebenfalls etwa doppelt so hoch liegt wie bei Männern [18]. Der Anteil an Patienten mit Medikamenteneinnahme ist in beiden Studien ähnlich. Ein Vergleich der Vorerkrankungen zwischen beiden Studien ist schwer möglich, da bei *Parry et al.* teilweise andere Erkrankungen als bei uns aufgeführt sind und nicht angegeben wird, wie viele Patienten insgesamt an Vorerkrankungen litten.

Insgesamt hebt sich unsere Studie durch ihre breit angelegten Einschlusskriterien von den meisten anderen Studien zu Kipptischuntersuchungen ab. In einem vergleichbaren Patientenkollektiv zeigten sich jedoch sehr ähnliche Merkmale, die die typische, im klinischen Alltag auftauchende Gruppe von Synkopenpatienten charakterisieren [72].

5.2 KIPPTISCHUNTERSUCHUNG BEI UNKLARER SYNKOPE VS. KLINISCH DIAGNOSTIZIERTER VASOVAGALER SYNKOPE

Die Gesamtpositivrate der Kipptischuntersuchungen lag in unserer Studie bei 38%. Ein Vergleich verschiedener Studien ergibt große Unterschiede in der Positivrate der Untersuchungen. Diese lassen sich neben der Verwendung unterschiedlicher Protokolle auch durch die Auswahl des Patientenkollektivs erklären. In vielen Studien wurden Kipptischuntersuchungen bei Patienten genutzt, bei denen die Diagnose VVS bereits klinisch gestellt wurde und keine unklare Synkope vorlag. Nur bei wenigen Studien lag ein unselektiertes Patientengut vor, bei dem es tatsächlich darum ging, den Kipptisch als Methode zur Abklärung einer unklaren Synkope zu nutzen [76]. Die bereits klinisch diagnostizierte Gruppe weist bei einer Kipptischuntersuchung, bei der eine VVS reproduziert wird, höhere Positivraten auf als Patientengruppen mit der

Diagnose „unklare Synkope“, bei denen gegebenenfalls keine VVS vorliegt und dementsprechend auch nicht reproduziert werden kann. Ein selektiertes Patientengut mit etablierter VVS-Diagnose kann dazu dienen, die Sensitivität des Protokolls zu bestimmen, weist aber eine andere Positivrate auf als ein Patientenkollektiv mit leitliniengerechter Kipptischindikation [82].

Um diese Unterschiede besser abschätzen zu können, verglichen *Petix et al.* [75] den Ausgang von Kipptischuntersuchungen bei Patienten mit bereits gestellter Diagnose einer VVS und Patienten mit unklarer Synkope. Das Protokoll war ähnlich unserem konventionellen Protokoll mit einer passiven Stehzeit von 20 Minuten, Gabe von Nitrospray und weiteren 15 Minuten aktiver Stehzeit. Bei Patienten mit bereits gestellter Diagnose VVS war eine Positivrate von 65% zu verzeichnen, während sie bei Patienten mit unklarer Synkope bei 36% lag.

Bei *Parry et al.* [72], die ebenfalls ein Patientengut mit unklarer Synkope hatten, zudem mit sehr ähnlichen Einschlusskriterien wie unsere Studie und einem kurzen Protokoll, zeigte sich ebenfalls eine Positivrate von 36%. Die früher in unserem Institut durchgeführten retrospektiven Studien zu nitratstimulierten Kipptischuntersuchungen schlossen ebenfalls eine ähnliche Patientengruppe ein und zeigten Positivraten von 32% und 35% [26,27]. Die bei uns prospektiv gemessene Positivrate von insgesamt 38% fügt sich gut in diese Beispiele ein.

5.3 EINFLUSS DER PASSIVEN STEHPHASE AUF DAS TESTERGEBNIS

Das in unserer Studie durchgeführte lange Protokoll beinhaltete eine passive Stehzeit von 20 Minuten, anschließende Gabe von Nitrospray und weitere 16 Minuten Stehzeit. Das kurze Protokoll verzichtete bei sonst gleichen Bedingungen auf eine passive Stehphase. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Positivrate der Untersuchungen, die bei 34% im verkürzten und bei 42% im konventionellen Protokoll lag. Ein Einfluss der Dauer bzw. des Vorhandenseins der passiven Phase auf das Testergebnis konnte somit nicht festgestellt werden.

Bereits *Bartoletti et al.* [7] untersuchten 1999, wie sich eine Verkürzung der passiven Stehphase auswirkt. Als konventionelles Protokoll wurde eine passive Stehphase von 45 Minuten, Gabe von Nitrospray und weiterer aktiver Stehzeit von 20 Minuten verwendet. Der Vergleich erfolgte an einem verkürzten Protokoll mit passiver Stehzeit von lediglich fünf Minuten bei sonst identischem weiterem Vorgehen. Dabei zeigte sich nach Nitrogabe bei beiden Protokollen eine Positivrate von 33%. Jedoch wurde beim langen Protokoll durch eine höhere Ausbeute in der passiven Stehphase eine

Gesamtpositivrate von 51% erreicht, während diese im verkürzten Protokoll bei 35% lag. Daraus schlossen die Autoren, dass ein Verzicht auf eine längere passive Stehphase die Positivrate senkt.

Andere Studien stehen im Widerspruch dazu. *Del Rosso et al.* [20] verglichen zwei Protokolle mit einer passiven Stehzeit von 20 und 45 Minuten, anschließender Nitrogabe und weiteren 20 Minuten Stehzeit. Es zeigte sich eine ähnliche Positivrate in beiden Protokollen mit einer um 45% reduzierten Untersuchungszeit im verkürzten Protokoll. *Bartoletti et al.* [6] analysierten mehrere Studien mit unterschiedlich langen passiven Stehphasen und beobachteten, dass die Gesamtpositivrate bei einer verkürzten passiven Phase sogar tendenziell höher ist als bei einer längeren. Zudem zeigten *Macedo et al.* [60] und *Petix et al.* [75], dass die Ausbeute der passiven Stehphase meist ohnehin gering ist. In diesen beiden Studien hatten jeweils etwa 90% der Patienten das positive Ergebnis erst nach Nitrogabe.

Aerts und Dendale [2] untersuchten 2005 erstmals die diagnostische Ausbeute einer nitratstimulierten Kipptischuntersuchung ohne vorherige passive Stehphase, auf die auch das bei uns verwendete verkürzte Protokoll aufbaut. Direkt nach dem Aufrichten wurde Nitrospray verabreicht, die Stehphase dauerte maximal 30 Minuten. Die Sensitivität der Untersuchung lag bei 82% und die Spezifität bei 84%. Die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung sind somit ähnlich wie in Studien mit konventionellen langen Protokollen.

In der Universitätsklinik Gießen werden eine verkürzte Variante und das konventionelle, von der ESC empfohlene Protokoll, seit dem Jahr 2005 durchgeführt, mit gleicher Untersuchungsdurchführung wie in unserer Studie. In einer retrospektiven Analyse wurden die beiden Protokolle miteinander verglichen [27]. Es ergab sich eine Positivrate von 41% in der konventionellen Gruppe und von 33% in der verkürzten Gruppe, was keinen signifikanten Unterschied ergibt und somit für eine Gleichwertigkeit der Protokolle spricht.

Macedo et al. [60] verglichen 2012 erstmals prospektiv-randomisiert ein verkürztes nitratstimuliertes Protokoll mit einem konventionellen Protokoll bei Patienten mit klinischer VVS-Diagnose und einer Kontrollgruppe. Das konventionelle Protokoll umfasste eine passive Stehzeit von 20 Minuten, anschließende Stimulation mit Isosorbiddinitrat (ISDN) und weiteren 25 Minuten Stehzeit. Das verkürzte Protokoll verzichtete bei ansonsten gleichen Bedingungen auf die passive Stehphase. Die ermittelten statistischen Daten unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Varianten. Sensitivität und Spezifität wurden durch das verkürzte Protokoll nicht

beeinflusst. Das verkürzte Protokoll zeigte sogar tendenziell eine höhere Spezifität. Insgesamt ergab sich beim konventionellen Protokoll eine Sensitivität, Spezifität und Akkurateesse von 73%, 53% und 63% im Vergleich zu 70%, 77% und 73% beim verkürzten Protokoll. Die Patienten mit negativem Testergebnis wurden zudem befragt, wie sie die Untersuchung empfunden haben. Patienten mit der kurzen Untersuchungsvariante berichteten signifikant seltener über Beschwerden wie Erschöpfung und Beinschmerzen.

Im Vergleich zu unserer Studie ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse in der Studie von *Macedo et al.* [60] durch Limitationen in der Auswahl des Patientenkollektivs eingeschränkt. Der Anteil von Frauen war mit 82% sehr hoch, das durchschnittliche Alter der Patienten mit 27 (konventionelle Untersuchung) bzw. 30 Jahren (verkürzte Untersuchung) niedrig. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine VVS bereits im Vorfeld klinisch diagnostiziert war. Patienten mit Vorerkrankungen und der Einnahme von Dauermedikamenten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Patienten, die sich in der Klinik zu einer Kipptischuntersuchung vorstellen, sind von sehr heterogener Altersstruktur und in ausgeglichenerem Geschlechterverhältnis, haben häufig Vorerkrankungen und nehmen Medikamente ein. Zudem ist die Kipptischuntersuchung in der klinischen Praxis der Diagnostik unklarer Synkopen vorbehalten und nicht notwendig, wenn eine VVS bereits anamnestisch und klinisch diagnostiziert werden kann. Ein prospektiv-randomisierter Vergleich der beiden Protokolle an einem der klinischen Realität entsprechenden Patientenkollektiv ist erstmals in unserer Studie erfolgt.

Zusammenfassend ist nach retrospektiven Analysen und vergleichenden Untersuchungen von VVS-Patienten davon auszugehen, dass die konventionelle und verkürzte Untersuchungsvariante eine gleichwertige diagnostische Ausbeute liefern. Wir konnten dies erstmals prospektiv auch an einem unselektierten Patientenkollektiv mit unklarer Synkope zeigen. In einigen Studien wurde bereits dargelegt, dass die Spezifität durch die verkürzte Form nicht beeinträchtigt wird. Auch in der Metaanalyse von *Forleo et al.* [31] zeigte sich, dass die Dauer der passiven Stehphase das Untersuchungsergebnis nicht beeinflusst. Bei Protokollen mit einer langen passiven Phase ist zwar die Positivrate in dieser höher, dafür aber in der aktiven Phase geringer. Die geringere Ausbeute einer kürzeren passiven Phase wiederum wird durch eine höhere Positivrate in der aktiven Phase ausgeglichen [31].

5.4 DAUER DER UNTERSUCHUNG

In unserer Studie konnte im kurzen Protokoll eine Verkürzung der Untersuchungszeit bis zum Eintritt einer Synkope um 52%, von durchschnittlich 23 ± 11 auf 11 ± 4 Minuten erreicht werden.

Somit zeigt sich eine ähnliche Dauer wie in den früher in unserem Institut durchgeführten und retrospektiv analysierten Untersuchungen. Auch dort konnte bereits eine Verkürzung der Untersuchungszeit von durchschnittlich 26 auf 12 Minuten gemessen werden [27]. Ein ähnlicher Wert zeigte sich im Vergleich eines rein passiven Protokolls mit dem verkürzten nitratstimulierten Protokoll. Dort wurde der Test im kurzen nitratstimulierten Protokoll nach durchschnittlich 12 ± 5 Minuten positiv [26]. Auch *Macedo et al.* [60] kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In deren Studie konnte die Dauer bis zum Erreichen eines positiven Ergebnisses signifikant von 30 ± 7 auf 13 ± 6 Minuten verkürzt werden. Bei *Parry et al.* [72] lag die durchschnittliche Untersuchungszeit bis zum Eintritt einer Synkope im kurzen Protokoll bei im Schnitt 11 Minuten. Bei *Aerts* und *Dendale* [2] hatten die Patienten ihr positives Testergebnis nach im Schnitt 7 ± 6 Minuten. Somit konnte gezeigt werden, dass eine sofortige Nitrogabe schneller zu einem positiven Ergebnis führt und die Untersuchung dadurch deutlich zeitsparender durchgeführt werden kann.

Zu überlegen ist, ob die Dauer der aktiven Phase bei den von uns durchgeführten Protokollen insgesamt ausreichend ist. Andere Studien mit einer längeren Dauer der aktiven Phase untersuchten dazu, zu welchem Zeitpunkt ein akzeptabler Anteil an positiven Ergebnissen bereits eingetreten war.

Bei *Aerts* und *Dendale* [2] und bei *Macedo et al.* [60], die ebenfalls Protokolle ohne passive Stehzeit anwendeten, betrug die Stehzeit 30 bzw. 25 Minuten. Die Positivraten der Untersuchungen lagen mit 82% bzw. 70% deutlich höher als bei uns. Dies dürfte jedoch vor allem auf das Patientenkollektiv zurückzuführen sein. In den beiden genannten Studien wurden Patienten mit bereits klinisch diagnostizierter VVS untersucht, bei denen die Positivrate generell deutlich höher ist als bei Patienten mit unklaren Synkopen [75].

Bei *Liu et al.* [59] wurde eine Untersuchung mit 30 Minuten passiver Stehzeit, anschließender Nitrogabe, und weiteren 20 Minuten aktiver Stehphase eingesetzt. 89% der Patienten hatten ein positives Ergebnis erst nach Nitrogabe, wobei 96% der positiven Ergebnisse innerhalb von 15 Minuten nach Nitrogabe auftraten. Eine Untersuchungsdauer von 15 Minuten nach Nitrogabe wäre also bereits hinreichend,

um nahezu alle Patienten zu erfassen. Auch *Lacunza Ruiz et al.* [51] zeigten bei einem Protokoll mit 20 Minuten passiver Phase, anschließender Nitrogabe und nochmaliger 25-minütiger Stehphase, dass lediglich 0,4% der untersuchten Patienten eine Synkope nach der 15. Minute nach Nitrogabe erlitten.

Wichtig ist zudem die Betrachtung der Akkurateesse der Untersuchung, also des Zeitpunktes, zu dem maximal viele richtig-positive und richtig-negative Ergebnisse erreicht werden (zu dem Sensitivität und Spezifität gleichzeitig maximal sind). So soll vermieden werden, dass durch eine zu lange Stehphase die Rate an falsch-positiven Ereignissen ansteigt.

Aerts et al. [1] zeigten in einer Studie mit Nitroinfusionen (deren Wirkung als mit sublingualem Nitrospray vergleichbar angenommen wird [83]), dass die Spezifität und die Akkurateesse stark abnehmen, wenn man die aktive Phase von 15 auf 30 Minuten verlängert. Die maximale Akkurateesse war nach 18 Minuten erreicht. Bei der verkürzten Untersuchungsvariante ohne passive Stehphase zeigten *Aerts* und *Dendale* [2], dass die maximale Akkurateesse der Untersuchung von 83% in der 30-minütigen Stehphase schon nach 14 Minuten erreicht wurde, bei einer dann vorliegenden Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 87%. Die Autoren schlugen deshalb vor, die Untersuchung könne auch auf eine Dauer von 15 Minuten verkürzt werden. Bis zur 15. Minute zeigten sich die positiven Ereignisse gleichmäßig über die Untersuchungszeit verteilt.

Die genannten Studien weisen darauf hin, dass die bei uns verwendete Dauer der aktiven Stehphase von 16 Minuten in einem Zeitrahmen liegt, der die Erfassung von nahezu allen Patienten mit positivem Testergebnis ermöglicht und gleichzeitig eine hohe Akkurateesse aufweist. Eine Verlängerung der aktiven Stehphase ist laut dieser Datenlage nicht notwendig.

5.5 HÄMODYNAMISCHE PROFILE DER SYNKOPIERTEN PATIENTEN

In unserer Studie hatten insgesamt 63% der positiv getesteten Patienten eine VVS vom vasodepressorischen Typ, 13% einen kardioinhibitorischen Typ und 24% einen Mischtyp, ohne signifikante Gruppenunterschiede im hämodynamischen Verlauf. Diese Verteilung, mit vasodepressorischer Synkope als häufigster und kardioinhibitorischem Typ als seltenster Reaktion, ist mit vielen anderen Studien über nitratstimulierte Kipptischuntersuchungen vergleichbar.

Bei den früher in unserem Institut durchgeführten Untersuchungen mit einem Vergleich von konventionellem und verkürztem Protokoll zeigte sich bei 59% ein

vasodepressorischer Typ, bei 10% ein kardioinhibitorischer und bei 31% ein Mischtyp ohne signifikante Gruppenunterschiede [27]. Auch *Li et al.* [56] fanden eine vergleichbare Verteilung mit 63% vasodepressorischem Typ, 12% kardioinhibitorischem und 25% Mischtyp. Bei *Timoteo et al.* [101] hatten 52% einen vasodepressorischen Typ, 10% einen kardioinhibitorischen und 38% einen Mischtyp. Ebenfalls ähnlich war die Verteilung bei *Nava et al.* [67] mit 51% vasodepressorischem, 10% kardioinhibitorischem und 39% Mischtyp.

Weiterhin zeigte sich in unserer Studie, dass Patienten mit kardioinhibitorischem Typ der VVS mit durchschnittlich 22 Jahren signifikant jünger waren als Patienten mit vasodepressorischem oder Mischtyp, die ein durchschnittliches Alter von 56 bzw. 49 Jahren hatten. Dies wurde in anderen Studien ebenfalls beobachtet.

Auch *Del Rosso et al.* [21] kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten über 65 Jahre signifikant häufiger einen vasodepressorischen oder Mischtyp aufweisen, während die kardioinhibitorische Form der Synkope bei den jüngeren Patienten häufiger vertreten war. Bei *Kurbaan et al.* [49] hatten Patienten mit kardioinhibitorischem Typ ein durchschnittliches Alter von 36 ± 17 Jahren, während Patienten mit einem anderen Reaktionstyp 53 ± 22 Jahre alt waren. Auch in einer weiteren Studie von *Kurbaan et al.* [50] zeigten Patienten mit zunehmendem Alter häufiger vasodepressorische Reaktionen, während jüngere signifikant häufiger einen kardioinhibitorischen Typ aufwiesen.

Begründet wird dies durch die mit zunehmendem Alter veränderte Reaktion des autonomen Nervensystems auf orthostatischen Stress [5]. Es wurde beobachtet, dass jüngere Patienten unter orthostatischem Stress generell extremere Reaktionen der Herzfrequenz aufweisen. Kurz vor der Synkope kommt es bei ihnen oft zu einem starken Anstieg der sympathischen Aktivität, die zu heftigen Kontraktionen des linken, durch das venöse Pooling nicht ausreichend gefüllten Ventrikels führt. Dies resultiert letztlich in einem reflexartigen Anstieg der vagalen Aktivität, wodurch inhibitorische Effekte auf den Sinusknoten ausgeübt werden. Es kommt zu einer kardioinhibitorischen Reaktion. Ältere Patienten wiederum erhalten den Blutdruck im Stehen eher über eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands aufrecht. Im Rahmen der VVS kommt es in dieser Altersgruppe meist nicht zu einem plötzlichen Abfall des Sympathikus, sondern eher zu einer progredienten Abnahme der sympathischen Aktivität, die zu einem Versagen der peripheren Vasokonstriktion führt. Daher sind vasodepressorische Reaktionen in dieser Altersgruppe häufiger [30,50,52,68]. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Mischtyp lag in unserer

Studie zwischen dem der Patienten mit kardioinhibitorischem und vasodepressorischem Typ. Dort kommt es zu einem Mischbild, in dem sich die Antwort des autonomen Nervensystems zunehmend von extremen kardialen zu vaskulären Reaktionen mit milderer kardialer Reaktion verschiebt. Passend dazu ist auch, dass bei der jüngsten Altersgruppe unserer Studie, den Patienten mit kardioinhibitorischem Typ, immer eine Asystolie auftrat, während es bei den älteren Patienten mit Mischtyp in 78% der Fälle lediglich zu einer Bradykardie kam.

Tendenziell waren in unserer Studie Patienten, die bereits in der passiven Stehphase des konventionellen Protokolls synkopierten, jünger als Patienten, die in der aktiven Phase eine Synkope erlitten. *Del Rosso et al.* [21] beschrieben ebenfalls, dass das mittlere Alter der Patienten mit positivem Testergebnis in der aktiven Phase das Alter der Patienten mit positivem Testergebnis in der passiven Phase deutlich übersteigt. Auch bei *Oh et al.* [69], *Guida et al.* [40] und *Nava et al.* [67] waren Patienten mit positivem Ergebnis in der passiven Phase jünger.

Es wird vermutet, dass diese Beobachtung unter anderem daran liegt, dass ältere Patienten meist einen höheren Ausgangs-Blutdruck aufweisen als jüngere und dadurch eine größere „Reserve“ bis zu einem kritischen Blutdruckabfall haben [37]. Zudem ist bei älteren Patienten die venöse Compliance der Beinvenen kleiner, sodass zunächst weniger Blutvolumen aus dem Thorax in die untere Körperhälfte verlagert wird [70,102]. Da ältere Patienten jedoch schneller und stärker auf Nitrogabe ansprechen [63], wird bei ihnen die Toleranzschwelle häufig erst nach Nitrogabe überschritten.

Zusammengefasst scheinen sich die hämodynamischen Reaktionen während der Untersuchung und während der Synkope nicht durch die Untersuchungsdauer zu verändern, was sich durch ähnliche Anteile der einzelnen VVS-Typen in verschiedenen nitratstimulierten Protokollen zeigt. *Del Rosso et al.* [20] konnten in vergleichenden Untersuchungen mit unterschiedlich langen passiven Stehphasen bei den Patienten eine hohe individuelle Reproduzierbarkeit des hämodynamischen Musters während der Synkope beobachten. Es gibt daher keine Hinweise darauf, dass die Dauer der passiven Phase den pathophysiologischen Mechanismus der Synkope beeinflusst. Auch in unserer Studie zeigte der Vergleich zwischen einem Protokoll mit und einem Protokoll ohne passive Stehphase keine Unterschiede im hämodynamischen Verlauf. Durch pathophysiologische Veränderungen können altersabhängige Unterschiede im hämodynamischen Verlauf festgestellt werden, die sich jedoch ebenfalls sowohl in der verkürzten als auch in der konventionellen Untersuchungsvariante in ähnlicher Art zeigten. Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Typen der VVS, die für

eine Therapieplanung wichtig sein kann, wird somit auch durch das verkürzte Protokoll in gleichem Ausmaß wie bei der konventionellen Variante ermöglicht.

5.6 EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS TESTERGEBNIS

5.6.1 *PRODROMI*

Wir konnten zeigen, dass das Vorliegen von Prodromi ein Prädiktor für das Auftreten eines positiven Testergebnisses ist. Dasselbe war auch bei *Emkanjoo et al.* [25], *Rafanelli et al.* [80] und *Oh et al.* [69] der Fall. Begründet werden kann dies durch die Beobachtung, dass das Vorhandensein von Prodromi signifikant häufiger bei VVS zu finden ist als bei Synkopen anderer Ursache [92].

Außerdem waren Patienten ohne Prodromi in unserer Studie tendenziell älter. Dies wurde in anderen Studien ebenfalls beobachtet, beispielsweise bei *Del Rosso et al.* [19], *Bloomfield et al.* [10] und *Alboni et al.* [3].

Untersuchungen zur Pathophysiologie der Synkope legen nahe, dass es bei jüngeren Patienten kurz vor der Synkope zu einer starken Sympathikusaktivierung und einem anschließenden reflektorischen Sympathikusentzug kommt, während bei älteren Patienten eher eine progrediente Abnahme der sympathischen Aktivität auftritt. Dadurch fehlen bei älteren Patienten die typischen Symptome der Sympathikusaktivierung wie Palpitationen, Hitzewallungen, Schwitzen oder Übelkeit [29,39,96]. Je mehr der Blutdruck abnimmt, desto eher treten Symptome auf, die durch eine Hypoperfusion von Gehirn und Retina verursacht werden wie Konzentrationsstörungen, Visusminderung und Schwarzwerden vor den Augen [96]. Bei älteren Patienten nimmt die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit bei einem gegebenen Fall des systemischen Blutdrucks jedoch weniger stark ab als bei jüngeren. Dadurch wird erst relativ spät die Abnahme des Blutdrucks bemerkt, führt dann aber schnell zum Bewusstseinsverlust, sodass Prodromi bei älteren oft nur kurz oder gar nicht vorhanden sind [58].

Zusammengefasst lässt sich die Neigung älterer Patienten, keine oder kurze Prodromi zu zeigen, durch pathophysiologische Mechanismen begründen und wurde bereits in vielen anderen Studien beobachtet.

5.6.2 *MEDIKATION*

Patienten mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Blocker als Dauermedikation hatten in unserer Studie signifikant häufiger ein positives als ein negatives Testergebnis. Alle anderen Medikamente beeinflussten das Testergebnis nicht. Auch bei *Rafanelli et al.*

[79] hatten Patienten mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern häufiger ein positives Ergebnis. Bei *Gaggioli et al.* [32] hatten neben Patienten mit ACE-Hemmern auch Patienten mit anderen vasodilatierenden Medikamenten wie langwirksamen Nitraten und Calciumantagonisten häufiger eine positive Kipptischuntersuchung.

Paul et al. [74] untersuchten dazu, ob sich Komorbiditäten und Dauermedikation der Patienten auf das Ergebnis der passiven Kipptischuntersuchung auswirken. Betrachtet wurden dabei ischämische Herzerkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Medikation mit Antihypertensiva, Benzodiazepinen, Opioiden, nicht-steroidalen Antiphlogistika und Antidepressiva. Es zeigte sich, dass das Testergebnis weder von Komorbiditäten noch von der untersuchten Dauermedikation beeinflusst wird. Von *Guida et al.* [40] konnte dies auch für eine nitratstimulierte Kipptischuntersuchung bestätigt werden. Andererseits zeigten *Pancera et al.* [71], dass bei Patienten, die AT1-Blocker einnehmen, bei einer nitratstimulierten Kipptischuntersuchung der parasympathische Einfluss des autonomen Nervensystems überwiegt. ACE-Hemmer und AT1-Blocker wirken unter anderem durch eine Hemmung der Sympathikusaktivität und hemmen zusätzlich die Ansprechbarkeit des Sympathikus auf exzitatorische Stimuli. Außerdem wird die Baroreflexsensibilität erhöht. Beides führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Synkopen und kann die erhöhte Positivrate bei Patienten mit dieser Medikation erklären, wenngleich diese nicht in allen Studien zu beobachten ist.

Vetta et al. [104] stellten fest, dass einzelne Vorerkrankungen und Medikamente der Patienten keinen Einfluss auf das Testergebnis haben, jedoch die Gesamtzahl an Vorerkrankungen und Medikamenten bei Patienten mit positivem Kipptisch signifikant höher ist. Tatsächlich zeigte sich auch in unserer Studie, dass Patienten mit positivem Kipptischergebnis im Schnitt mehr Vorerkrankungen haben und mehr Medikamente nehmen als Patienten mit negativem Testergebnis, auch wenn außer der Einnahme von ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern einzelne Medikamente oder Vorerkrankungen das Testergebnis nicht beeinflussten.

Zum Einfluss von Dauermedikamenten auf das Untersuchungsergebnis zeigen sich somit widersprüchliche Daten. Obwohl bei *Gaggioli et al.* [32] Patienten mit vasodilatierenden Medikamenten eher ein positives Testergebnis hatten, zeigte sich, dass auch die Hälfte der Patienten, die die Medikamente abgesetzt hatten, ein positives Ergebnis hatte. Im Zweifelsfall wird daher empfohlen, bei Patienten mit Synkope unter Dauertherapie eine zweite Kipptischuntersuchung ohne

Medikamenteneinnahme durchzuführen und anschließend die Medikation gegebenenfalls anzupassen [32].

5.6.3 RAUCHVERHALTEN

Patienten, die regelmäßig rauchen, hatten in unserer Studie tendenziell seltener eine positive Kipptischuntersuchung. Auch bei *Iacoviello et al.* [43] zeigte sich, dass Raucher signifikant seltener ein positives Testergebnis bei einer nitratstimulierten Kipptischuntersuchung haben.

Rauchen ist assoziiert mit einer generalisierten vasodilatatorischen Dysfunktion. Dies liegt am wahrscheinlichsten daran, dass vom Endothel freigesetzte vasodilatierende Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) durch die beim Rauchen entstehenden freien Sauerstoffradikale abgebaut werden [43,78]. Die bei der Kipptischuntersuchung applizierten Nitrate werden ebenfalls in das vasodilatierende NO umgewandelt. *Lanza et al.* [53] konnten zeigen, dass auch diese nitratvermittelte endothel-unabhängige Vasodilatation bei Rauchern eingeschränkt ist. Bei Rauchern kommt es deshalb nach Nitrogabe zu einer signifikant geringeren Vasodilatation als bei Nichtrauchern, was in einer geringeren Positivrate bei der Kipptischuntersuchung resultiert.

5.7 VOR- UND NACHTEILE BEIDER PROTOKOLLE

Das bisher führende konventionelle Protokoll wurde von *Bartoletti et al.* [6] im Jahr 2000 als das bisher sensitivste und spezifischste Protokoll publiziert. Die dort empfohlene Variante sieht eine passive Stehphase von 20 Minuten, Gabe von 0,4mg Glyceroltrinitrat-Spray s.l. und weitere 15 Minuten aktive Stehphase vor. In dieser Variante wird das Protokoll auch weltweit am häufigsten praktiziert und hat sich etabliert. Die Datenlage ist groß, auch Subgruppen der Patienten mit speziellen Konstitutionen wurden untersucht. Ein weiterer Vorteil ist, dass bei Patienten, die bereits früh in der passiven Phase synkopieren, wobei es sich tendenziell eher um jüngere Patienten handelt, auf eine Medikamentengabe mit potenziellen Nebenwirkungen verzichtet werden kann. Aufgrund seiner relativ langen Dauer beansprucht diese Untersuchung jedoch einen hohen Aufwand an Kosten und Ressourcen. Um dies zu vermeiden, wird diese effektive Untersuchung möglicherweise seltener eingesetzt, als es zu empfehlen wäre.

Das verkürzte Protokoll wiederum behebt diese größte Limitation. Sowohl in unserer Studie als auch in der Studie von *Macedo et al.* [60] und den früher in unserem Institut durchgeführten Untersuchungen [27] konnten in der verkürzten Variante keine Einbußen in der Positivrate oder Änderungen im hämodynamischen Verlauf festgestellt

werden. Auch die Spezifität und die Testgenauigkeit werden vom Wegfall der passiven Stehphase nach bisheriger Datenlage nicht beeinflusst. Der Endpunkt der Untersuchung kann jedoch in wesentlich kürzerer Zeit erreicht werden. Dies ist für den klinischen Alltag attraktiv und kann möglicherweise die Hürde, diese Untersuchung durchzuführen, senken. Auch von den Patienten wird die verkürzte Untersuchung als angenehmer empfunden, was besonders bei älteren Patienten von Vorteil ist, die beispielsweise aufgrund orthopädischer Beschwerden die ungewohnte und unbequeme Lagerung auf dem Kipptisch nicht länger tolerieren können. Die Medikamentengabe ist bei diesem Protokoll für alle Patienten vorgesehen und damit auch für Patienten, die bei der konventionellen Variante möglicherweise schon in der passiven Phase synkopiert wären. Die Nebenwirkungen von Nitrospray sind insgesamt jedoch selten oder gut beherrschbar. Ältere Patienten, bei denen wegen häufigerer Einnahme von Dauermedikamenten eher die Gefahr von Wechselwirkungen besteht, haben ohnehin oft erst nach Nitrogabe ein positives Ergebnis.

5.8 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE

Die Stärke unserer Studie liegt in den breit angelegten Einschlusskriterien. Es wurden Patienten aller Altersgruppen (außer Kinder) eingeschlossen und zudem hinsichtlich Vorerkrankungen und Medikation - außer Kontraindikation gegen Nitrospray - keine Einschränkungen vorgenommen. Dadurch wird ein reales Patientenkollektiv generiert, wie es im klinischen Alltag auftaucht und an welchem die Untersuchung auch im Alltag durchgeführt wird. Auf die Selektion von Patienten, die letztlich keine Generalisierung erlaubt, wurde verzichtet. Dadurch lässt unsere Studie wirkliche Rückschlüsse auf die Verwendung der beiden Testprotokolle im klinischen Alltag zu.

Eine mögliche Limitation unserer Studie liegt im Fehlen einer Kontrollgruppe. Dies ist bei einem Studiendesign wie unserem jedoch schwierig, weil das untersuchte Patientenkollektiv aus Patienten mit unklarer Synkope bestand. Da sich somit letztlich auch Patienten ohne VVS in der Studiengruppe befanden, wäre die Abgrenzung zu einer Kontrollgruppe schwierig. Außerdem wurde bei jedem Patienten nur eine Kipptischuntersuchung durchgeführt. Eine Aussage bezüglich der diagnostischen Ausbeute wäre bei einer doppelten Testdurchführung, bei der jeder Patient beide Protokolle bekommt, eventuell präziser gewesen. Als problematisch dabei wäre jedoch die schwankende Reproduzierbarkeit positiver Tests zu beachten gewesen. Die Größe des Patientenkollektivs war ausreichend, um die Testvarianten hinsichtlich Positivrate und hämodynamischer Reaktion vergleichen zu können und einige weitere Hinweise zu gewinnen, teilweise jedoch zu klein, um in verschiedenen Subgruppen eine

adäquate statistische Berechnung zu ermöglichen. So zeigten sich einige Ergebnisse tendenziell vergleichbar zu anderen Studien, es konnte jedoch keine Signifikanz erreicht werden.

5.9 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

Wir konnten erstmals in einer prospektiv-randomisierten Studie an einem im klinischen Alltag rekrutierten Patientenkollektiv zeigen, dass eine verkürzte Kipptischuntersuchung mit Verzicht auf eine passive Stehphase gegenüber dem bisher üblichen Protokoll mit passiver Stehphase als gleichwertig anzusehen ist. Das verkürzte Protokoll bietet sich daher künftig als zeit- und ressourcensparende Alternative im klinischen Alltag an. Die Kipptischuntersuchung als eines der effektivsten diagnostischen Mittel bei der Abklärung unklarer Synkopen ist nach diesen Ergebnissen mit einem signifikant geringeren Ressourcenaufwand möglich, insbesondere mit einer deutlich kürzeren Untersuchungsdauer. Die Untersuchung und Analyse einer größeren Patientengruppe mit dem verkürzten Protokoll wäre zusätzlich hilfreich, um noch weitere Informationen zu verschiedenen Subgruppen zu ermitteln.

Um die Diagnostik von Patienten mit unklaren Synkopen weiter zu verbessern, ist die flächendeckende Einführung von Synkopen-Units eine vorstellbare Maßnahme. Ein Vergleich zeigte, dass in Kliniken mit Synkopen-Units häufiger nach ESC-Leitlinien vorgegangen wird, wodurch seltener unnötige Laboruntersuchungen, Bildgebungen des Kopfes oder Echokardiographien durchgeführt werden und häufiger empfohlene Schritte wie Karotis-Druck-Versuche und Kipptischuntersuchungen. Auch dadurch kann eine VVS signifikant häufiger diagnostiziert, sowie die Angemessenheit und Kosteneffektivität der Diagnostik erhöht werden [11].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Eine plötzliche Bewusstlosigkeit, die durch eine transiente Minderdurchblutung des Gehirns entsteht, bezeichnet man als Synkope. Mit einer Lebenszeitinzidenz von bis zu 39% sind Synkopen ein häufiges klinisches Problem. Etwa 1,5% der Patienten in Notaufnahmen stellen sich mit diesem Symptom vor. Ist die Ursache der Synkope unklar, aber eine vasovagale Genese naheliegend, gilt die Kipptischuntersuchung als etablierte und effektive diagnostische Maßnahme. Die nitratstimulierte Kipptischuntersuchung wird gegenüber einer rein passiven Untersuchung bevorzugt, da sie sich durch eine erhöhte Sensitivität bei unbeeinträchtigter Spezifität auszeichnet. Die Durchführung der Untersuchung nach dem am häufigsten angewandten und in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Protokoll ist jedoch sehr zeitintensiv und verursacht dadurch enorme Kosten und eine hohe Nutzung von Ressourcen. Durch einen Verzicht auf die passive Stehphase kann die Untersuchung verkürzt und besser in den klinischen Alltag integriert werden. Bisher existieren jedoch nur wenige prospektiv-randomisierte Daten zum Vergleich von nitratstimulierten Kipptischuntersuchungen mit und ohne passive Stehphase.

Wir schlossen 100 Patienten mit leitliniengerechter Indikation zur Kipptischuntersuchung in diese prospektive Studie ein. Die Patienten wurden mittels Briefumschlag-Randomisierung einem der beiden Protokolle zugeordnet. Bei 50 Patienten wurde das konventionelle Kipptischprotokoll mit einer passiven Stehphase von 20 Minuten, anschließender Gabe von 0,4mg Glyceroltrinitrat-Spray s.l. und weiteren 16 Minuten aktiver Stehphase durchgeführt. Der Kippwinkel lag bei 70°. 50 Patienten erhielten das verkürzte Protokoll, welches bei sonst identischen Bedingungen auf die passive Stehphase verzichtet. Als positives Testergebnis wurde das Auftreten einer Synkope oder Präsynkope mit nicht tolerierbarer Hypotonie und/oder Bradykardie gewertet. Die eingetretenen Synkopen wurden je nach hämodynamischem Profil als vasodepressorische, kardiainhibitorische oder gemischte Reaktion klassifiziert.

Die Positivraten beider Untersuchungsvarianten unterschieden sich mit 34% im verkürzten und 42% im konventionellen Protokoll nicht signifikant ($p=0,537$). Hinsichtlich des hämodynamischen Profils der Synkope zeigte sich ebenfalls kein Gruppenunterschied. Verglichen mit dem konventionellen Protokoll reduzierte sich die Untersuchungszeit bis zum Eintreten eines positiven Testergebnisses im verkürzten Protokoll signifikant von 23 ± 11 auf 11 ± 4 Minuten ($p<0,001$).

Unsere Daten zeigen, dass sich das verkürzte Kipptischprotokoll mit Verzicht auf eine passive Stehphase als gleichwertige Alternative zu dem bisher etablierten Protokoll anbietet. Dies wurde bereits an selektierten Patientengruppen gezeigt und konnte von uns an einem im klinischen Alltag auftretenden Patientenkollektiv bestätigt werden.

7 SUMMARY

A sudden loss of consciousness caused by transient hypoperfusion of the brain is called syncope. With a lifetime incidence of up to 39%, syncopes are a common clinical problem. About 1.5% of emergency room admissions are due to this symptom. If the cause of syncope is unknown, but vasovagal origin suspected, tilt table testing is a well-established and effective diagnostic tool. Nitrate-stimulated tilt testing is preferred over a simple passive examination, as it is characterized by a higher sensitivity while maintaining specificity. Performing this examination in accordance with the most commonly used protocol and as recommended in current guidelines is, however, very time-consuming and therefore results in a high amount of costs and resource utilization. The absence of a passive tilt phase allows a shortened test, which can be better integrated in daily clinical routine. To date, the prospective randomized data comparing nitrate-stimulated tilt tests with and without a preceding passive phase are limited.

In this prospective clinical trial, we included 100 patients with an indication for tilt testing according to current guidelines. Patients were assigned to one of two protocols via sealed envelope randomization. Fifty patients were administered the conventional tilt test protocol with a passive tilt phase of 20 minutes followed by sublingual application of 0,4mg glyceryl trinitrate spray and a further 16 minutes of active tilt phase. The tilt angle was 70°. In 50 patients the shortened protocol was performed. This protocol omitted the passive tilt phase with otherwise identical conditions. A positive test response was defined as the occurrence of syncope or presyncope due to hypotension and/or bradycardia. Based on the haemodynamic profile, syncopes were classified as vasodepressor, cardioinhibitory or mixed type of response.

Thirty-four percent of patients assigned to the shortened protocol compared to 42% of patients in the group with the conventional protocol had a positive test response, which is no significant difference between the two groups ($p=0,537$). Regarding the haemodynamic profile of syncope there was no group difference either. Compared to the conventional protocol, time to positive test response was significantly reduced in the shortened protocol from 23 ± 11 to 11 ± 4 minutes ($p<0,001$).

Our data show that the shortened tilt test protocol without a passive tilt phase can be considered as an equivalent alternative to the established protocol. This has already been shown in selected patient groups and could now be confirmed in a real-world patient group.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT1	Angiotensin-1
BMI	Body-Mass-Index (in kg/m ²)
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ENSTT	early nitrate-stimulated tilt test
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ISDN	Isosorbiddinitrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M.	Morbus
min.	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Maßeinheit des Drucks)
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NSTT	nitrate-stimulated tilt test
OR	Odds Ratio
SD	standard deviation (Standardabweichung)
s.l.	sublingual
TIA	Transitorische ischämische Attacke
v.a.	vor allem
VVS	Vasovagale Synkope
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Verteilung der verschiedenen Synkopenformen.....	4
Abbildung 2: Kipptisch im Eingriffsraum der kardiologischen Tagesklinik der Universitätsklinik Gießen	14
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten insgesamt und Zuordnung zu den Gruppen	20
Abbildung 4: Synkopenbelastung in der Gesamtpopulation	22
Abbildung 5: Anteil positiver Testergebnisse in beiden Gruppen	25
Abbildung 6: Anteil der verschiedenen hämodynamischen Reaktionsmuster an allen positiven Testergebnissen	26
Abbildung 7: Neurokardiogene Synkope vom vasodepressorischen Typ	27
Abbildung 8: Neurokardiogene Synkope vom kardioinhibitorischen Typ	27
Abbildung 9: Neurokardiogene Synkope vom Mischtyp	28
Abbildung 10: Unauffällige hämodynamische Parameter bei negativem Kipptischergebnis	28
Abbildung 11: Gesamtverteilung der Testergebnisse unter Berücksichtigung des hämodynamischen Reaktionsmusters (beide Gruppen zusammengefasst).....	29
Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten nach hämodynamischem Reaktionsmuster	29
Abbildung 13: Durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen eines positiven Testergebnisses im Vergleich beider Gruppen	30
Abbildung 14: Zeitliche Verteilung bis zum Eintreten eines positiven Testergebnisses im Vergleich beider Gruppen	31
Abbildung 15: Altersverteilung der Patienten nach Kipptischergebnis.....	32

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Formen der Synkope.....	2
Tabelle 2: Vergleich der hämodynamischen Parameter beider Untersuchungsgruppen vor Beginn der Stehphase	21
Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen	23
Tabelle 4: Dauermedikation der Patienten beider Gruppen	24

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aerts AJJ, Dendale P, Daniels C et al.: Intravenous nitrates for pharmacological stimulation during head-up tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope and healthy controls. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(11):1593-1598
2. Aerts AJJ, Dendale P: Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(1):29-32
3. Alboni P: Clinical spectrum of neurally mediated reflex syncope. *Europace* 2004;6(1):55-62
4. Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al.: Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1921-1928
5. Barantke M, Krauss T, Ortak J et al.: Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(12):1296-1303
6. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F et al.: 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2(4):339-342
7. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C et al.: Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin: a randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace* 1999;1(3):183-186
8. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP et al.: Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):263-275
9. Blanc J, L'Her C, Touiza A et al.: Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23(10):815-820
10. Bloomfield D, Maurer M, Bigger JT: Effects of age on outcome of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999;83(7):1055-1058
11. Brignole M: Management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units. *Europace* 2003;5(3):293-298
12. Brignole M, Alboni P, Benditt DG et al.: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur Heart J* 2004;25(22):2054-2072

13. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A et al.: A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;27(1):76-82
14. Brignole M, Ungar A, Casagrande I et al.: Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace* 2010;12(1):109-118
15. Brooks R, Ruskin JN, Powell AC et al.: Prospective evaluation of day-to-day reproducibility of upright tilt-table testing in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993;71(15):1289-1292
16. Buitleir M de, Grogan EW, Picone MF et al.: Immediate reproducibility of the tilt-table test in adults with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993;71(4):304-307
17. Chen XC, Chen MY, Remole S et al.: Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992;69(8):755-760
18. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS et al.: Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14 Suppl 1:9-17
19. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M et al.: Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005;96(10):1431-1435
20. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P et al.: Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85(8):1007-1011
21. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A et al.: Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135(4):564-570
22. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L et al.: Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999;100(17):1798-1801
23. Disertori M: Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5(3):283-291
24. El Hraïech A, Monsel F, Sergent J et al.: Résultats diagnostiques à court terme et pronostiques à long terme chez des patients avec syncopes inexpliquées: résultats d'une série menée en centre hospitalier. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2013;62(5):322-325

25. Emkanjoo Z, Alizadeh A, Alasti M et al.: Correlation between results of head-up tilt test and clinical features in patients with syncope or presyncope. *J Electrocardiol* 2007;40(2):200-202
26. Erkapic D, Hermann N, Franzen W et al.: Comparison of Passive Tilt Testing and Nitrate Stimulated Tilt Testing without a Preceding Passive Phase in Patients with Unknown Syncope. P1322, DGK Mannheim 2012
27. Erkapic D, Schmitt J, Roos M et al.: Comparison of Nitrate Stimulated Tilt Testing with and without a Preceding Passive Phase in Patients with Unknown Syncope. P1621, DGK Mannheim 2013
28. Farwell D, Sulke N: How do we diagnose syncope? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(1 Suppl):13
29. Folino AF, Migliore F, Marinelli A et al.: Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci* 2010;156(1-2):131-137
30. Folino AF, Russo G, Porta A et al.: Modulations of autonomic activity leading to tilt-mediated syncope. *Int J Cardiol* 2007;120(1):102-107
31. Forleo C, Guida P, Iacoviello M et al.: Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168(1):27-35
32. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R et al.: Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1092-1094
33. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB et al.: Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91(8):1006-1008
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Region: Deutschland, ICD10: R55 Synkope und Kollaps. <https://www.gbe-bund.de/>, 04.08.2015
35. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF et al.: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) 2002
36. Gieroba Z, Newton JL, Parry SW et al.: Unprovoked and glyceryl trinitrate-provoked head-up tilt table test is safe in older people. A review of 10 years experience. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1913-1915

37. Giese AE, Li V, McKnite S et al.: Impact of age and blood pressure on the lower arterial pressure limit for maintenance of consciousness during passive upright posture in healthy vasovagal fainters: preliminary observations. *Europace* 2004;6(5):457-462
38. Graham LA, Kenny RA: Clinical characteristics of unexplained syncope and their relationship to tilt table test outcomes. *Clin Auton Res* 2002;12(2):88-93
39. Guida P, Iacoviello M, Forleo C et al.: Prevalence, timing, and haemodynamic correlates of prodromes in patients with vasovagal syncope induced by head-up tilt test. *Europace* 2009;11(9):1221-1226
40. Guida P, Iacoviello M, Forleo C et al.: Nitrate-potentiated head-up tilt testing in older patients: outcomes, hemodynamic responses and prodrome recognition. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33(10):1210-1216
41. Güldner S, Langada V, Popp S et al.: Patients with syncope in a German emergency department: description of patients and processes. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(4):58-65
42. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J et al.: Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238(1):39-43
43. Iacoviello M, Forleo C, Guida P et al.: Clinical predictors of head-up tilt test outcome during the nitroglycerin phase. *Clin Auton Res* 2010;20(3):167-173
44. Iwase S, Nishimura N, Mano T: Role of sympathetic nerve activity in the process of fainting. *Front Physiol* 2014;5:343
45. Kenny R, Ingram A, Bayliss J et al.: Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1(8494):1352-1355
46. Kenny RA: The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart* 2000;83(5):564-569
47. Khadilkar SV, Yadav RS, Jagiasi KA: Are syncopes in sitting and supine positions different? Body positions and syncope: a study of 111 patients. *Neurol India* 2013;61(3):239-243
48. Kou WH, Randall DK, Dorset DN et al.: Immediate reproducibility of tilt-table test results in elderly patients referred for evaluation of syncope or presyncope. *Am J Cardiol* 1997;80(11):1492-1494

49. Kurbaan A, Franzén A, Bowker T et al.: Usefulness of Tilt Test–Induced Patterns of Heart Rate and Blood Pressure Using a Two-Stage Protocol With Glyceryl Trinitrate Provocation in Patients With Syncope of Unknown Origin. *Am J Cardiol* 1999;(84):665-670
50. Kurbaan AS, Bowker TJ, Wijesekera N et al.: Age and hemodynamic responses to tilt testing in those with syncope of unknown origin. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1004-1007
51. Lacunza Ruiz J, García Alberola A, Sánchez Muñoz JJ et al.: Head-up Tilt Test Potentiated with Nitroglycerin. What is the Optimal Duration of the Test after Administration of the Drug? *Rev Esp Cardiol* 2002;55(7):713-717
52. Laitinen T, Niskanen L, Geelen G et al.: Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2004;96(6):2333-2340
53. Lanza GA, Spera FR, Villano A et al.: Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation. *Atherosclerosis* 2015;240(2):330-332
54. Laranjo S, Tavares C, Oliveira M et al.: An insight into the autonomic and haemodynamic mechanisms underlying reflex syncope in children and adolescents: a multiparametric analysis. *Cardiol Young* 2015;25(4):647-654
55. Lempert T, Bauer M, Schmidt D: Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36(2):233-237
56. Li X, Liu LL, Wan YJ et al.: Hemodynamic changes of unexplained syncope patients in head-up tilt test. *Genet Mol Res* 2015;14(1):626-633
57. Linzer M, Pontinen M, Gold DT et al.: Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44(10):1037-1043
58. Lipsitz LA, Mukai S, Hamner J et al.: Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke* 2000;31(8):1897-1903
59. Liu J, Fang P, Liu Y et al.: Duration of head-up tilt test for patients with suspected vasovagal syncope. *Europace* 2011;13(4):576-580
60. Macedo PG, Asirvatham SJ, Maia L et al.: Comparison of a shortened isosorbide dinitrate-potentiated head-up tilt testing with the conventional protocol: tolerance and diagnostic accuracy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(8):1005-1011
61. Macedo PG, Leite LR, Santos-Neto L et al.: Tilt test--from the necessary to the indispensable. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):246-254

62. Maddens M: Tilt-table testing in patients with syncope: what does it really tell us? *J Am Geriatr Soc* 2002;50(8):1451-1453
63. Marchionni N, Ferrucci L, Fumagalli S et al.: Age-related changes in the pharmacodynamics of intravenous glyceryl trinitrate. *Aging (Milano)* 1990;2(1):59-64
64. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA: Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994;23(4):317-319
65. Moon J, Shim J, Park JH et al.: Small left atrial volume is an independent predictor for fainting during head-up tilt test: the impact of intracardiac volume reserve in vasovagal syncope. *Int J Cardiol* 2013;166(1):44-49
66. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al.: The European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2009;30(21):2631-2671
67. Nava S, Mont L, Silva RM et al.: Short head-up tilt test potentiated with oral nitroglycerine: comparison with a conventional test using isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27(8):1085-1088
68. Nigro G, Russo V, Rago A et al.: The main determinant of hypotension in nitroglycerine tilt-induced vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(6):739-748
69. Oh JH, Kim JS, Kwon HC et al.: Predictors of positive head-up tilt test in patients with suspected neurocardiogenic syncope or presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(2 Pt 1):593-598
70. Olsen H, Vernerström E, Länne T: Cardiovascular response to acute hypovolemia in relation to age. Implications for orthostasis and hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(1):32
71. Pancera P, Presciuttini B, Sansone S et al.: Effect of losartan on heart rate and blood pressure variability during tilt test and trinitroglycerine vasodilation. *J Hypertens* 1999;17(4):513-521
72. Parry SW, Gray JC, Newton JL et al.: 'Front-loaded' head-up tilt table testing: validation of a rapid first line nitrate-provoked tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;37(4):411-415

73. Parry SW, Tan MP: An approach to the evaluation and management of syncope in adults. *BMJ* 2010;340:c880
74. Paul B, Gieroba Z, Mangoni AA: Influence of comorbidities and medication use on tilt table test outcome in elderly patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(4):540-543
75. Petix NR, Del Rosso A, Furlan R et al.: Nitrate-potentiated head-up tilt testing (HUT) has a low diagnostic yield in patients with likely vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(2):164-172
76. Petkar S, Fitzpatrick A: Tilt-table testing: transient loss of consciousness discriminator or epiphenomenon? *Europace* 2008;10(6):747-750
77. Piorry PA: Recherches sur l'influence de la pesanteur sur le cours du sang; diagnostic de la syncope et de l'apoplexie; cause et traitement de la syncope. *Arch Gén de Méd* 1826;(Band 12):527-544
78. Puranik R, Celermajer DS: Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45(6):443-458
79. Rafanelli M, Morrione A, Del Rosso A et al.: Chronic nitrate therapy reduces positivity rate of tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Eur J Intern Med* 2013;24(6):8
80. Rafanelli M, Morrione A, Landi A et al.: Neuroautonomic evaluation of patients with unexplained syncope: incidence of complex neurally mediated diagnoses in the elderly. *Clin Interv Aging* 2014;9:333-338
81. Rao RP, Danduran MJ, Dixon JE et al.: Near infrared spectroscopy: guided tilt table testing for syncope. *Pediatr Cardiol* 2010;31(5):674-679
82. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F et al.: Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994;127(1):103-111
83. Raviele A, Menozzi C, Brignole M et al.: Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76(4):267-272
84. Reybrouck T, Heidbüchel H, van de Werf F et al.: Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(4 Pt 1):493-498

85. Reybrouck T, Heidbüchel H, van de Werf F et al.: Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(10):1441-1446
86. Romme J, van Dijk N, Boer KR et al.: Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008;18(3):127-133
87. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C et al.: Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace* 2004;6(1):48-54
88. Savage DD, Corwin L, McGee DL et al.: Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16(4):626-629
89. Scheidt W von, Seidl K, Dahm JB et al.: Kommentar zu der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Synkopen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2009. *Kardiologie* 2011;5(1):5-12
90. Seidl K, Schuchert A, Tebbenjohanns J et al.: Kommentar zu den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Synkopen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2001 und dem Update 2004. *Z Kardiol* 2005;94(9):592-612
91. Serletis A, Rose S, Sheldon AG et al.: Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27(16):1965-1970
92. Sheldon R, Rose S, Connolly S et al.: Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006;27(3):344-350
93. Sheldon R, Rose S, Koshman ML: Comparison of Patients With Syncope of Unknown Cause Having Negative or Positive Tilt-Table Tests. *Am J Cardiol* 1997;80(5):581-585
94. Smit AA, Halliwill JR, Low PA et al.: Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519 Pt 1:1-10
95. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al.: Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347(12):878-885
96. Struhal W, Topakian R: Synkopen- von der Pathophysiologie zur Klinik. *Neurologisch* 2009;(3):38-41
97. Sun BC, Emond JA, Camargo CA: Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2005;95(5):668-671
98. Sutton R, Bloomfield DM: Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999;84(8A):10

99. Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al.: Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102(3):294-299
100. Takase B, Uehata A, Nishioka T et al.: Different mechanisms of isoproterenol-induced and nitroglycerin-induced syncope during head-up tilt in patients with unexplained syncope: important role of epinephrine in nitroglycerin-induced syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(7):791-796
101. Timoteo AT, Oliveira MM, Feliciano J et al.: Head-up tilt testing with different nitroglycerin dosages: experience in elderly patients with unexplained syncope. *Europace* 2008;10(9):1091-1094
102. Tsutsui Y, Sagawa S, Yamauchi K et al.: Cardiovascular responses to lower body negative pressure in the elderly: role of reduced leg compliance. *Gerontology* 2002;48(3):133-139
103. van Dijk N, Quartieri F, Blanc J-J et al.: Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1652-1657
104. Vetta F, Ronzoni S, Costarella M et al.: Recurrent syncope in elderly patients and tilt test table outcome: the role of comorbidities. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49 Suppl 1:231-236
105. Weber T: Stellenwert der Kipptischuntersuchung in der Synkopenabklärung. *J Kardiologie* 2003;10(11):473-480

PUBLIKATIONEN

Poster:

*Erkapic D, **Wolf A**, Kelava A, Weipert K, Helmig I, Abaci G, Chasan R, Gemein C, Neumann T, Hamm CW, Schmitt J.:*

Nitrate-stimulated tilt testing with and without a preceding passive phase: results of a prospective randomized trial. DGK Mannheim 2015, P454

ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Anika Wolf

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Thomas Neumann für die Möglichkeit der Promotion, die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an Dr. Damir Erkapic für die herausragende Betreuung, die gute Zusammenarbeit, die Beantwortung meiner vielen Fragen, die Hilfen jeglicher Art und besonders die schnelle und unkomplizierte Ansprechbarkeit. Ich hätte es mir nicht besser wünschen können.

Außerdem möchte ich mich bei allen Ärzten bedanken, die viele Stunden mit mir zusammen am Kipptisch verbracht haben: Kay Felix Weipert, Ritvan Chasan, Dr. Christopher Gemein, Dr. Jörn Schmitt, Güzine Abaci und Inga Helmig.

Vielen Dank an Prof. Dr. Augustin Kelava für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Auch dem Pflegepersonal und den technischen Assistentinnen und Assistenten des Herzkatheterlabors, der kardiologischen Ambulanz und der kardiologischen Tagesklinik danke ich für die nette Zusammenarbeit.

Danke an alle Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Ein großes persönliches Dankeschön gilt meinen Eltern: für die jahrelange Unterstützung, dafür, dass sie mir dieses Studium und die Promotion ermöglicht haben und mir immer zur Seite stehen. Danke.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6588-1



9 783835 196588 1